

PCT

世界知的所有権

国際事務

特許協力条約に基づいて公

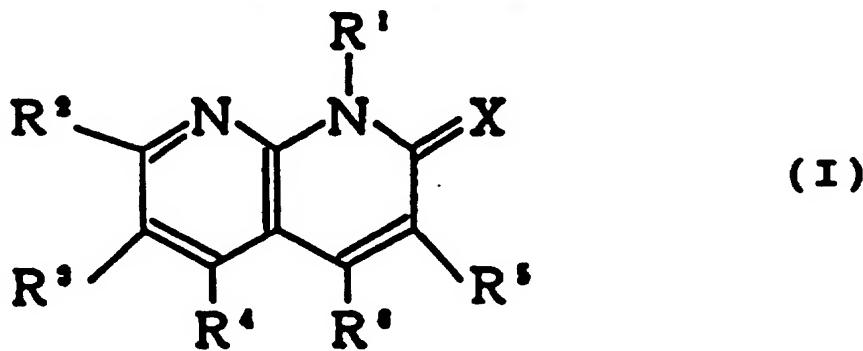


WO 9606843 A1

(51) 国際特許分類 C07D 471/04, A61K 31/435		A1	(11) 国際公開番号 WO96/06843
			(43) 国際公開日 1996年3月7日 (07.03.96)
(21) 国際出願番号 特願平6/203677	PCT/JP95/01700 1994年8月29日 (29.08.94)	JP	丹羽 章(NIWA, Akira)[JP/JP]
(22) 国際出願日 特願平7/19113	1995年2月7日 (07.02.95)	JP	〒277 千葉県柏市旭町五丁目1番5-406 Chiba, (JP)
(30) 優先権データ 特願平6/203677	1994年8月29日 (29.08.94)	JP	磯村八州男(ISOMURA, Yasuo)[JP/JP]
特願平7/19113	1995年2月7日 (07.02.95)	JP	〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町薬師台3丁目4番8号 Ibaraki, (JP)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]	弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.)		丹羽 章(NIWA, Akira)[JP/JP]
〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)	〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号		〒277 千葉県柏市旭町五丁目1番5-406 Chiba, (JP)
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 高山和久(TAKAYAMA, Kazuhisa)[JP/JP]	山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)		磯村八州男(ISOMURA, Yasuo)[JP/JP]
〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-203 Ibaraki, (JP)	(74) 代理人		〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町薬師台3丁目4番8号 Ibaraki, (JP)
岩田正洋(TWATA, Masahiro)[JP/JP]	弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.)		丹羽 章(NIWA, Akira)[JP/JP]
〒305 茨城県つくば市二の宮三丁目13番1-409 Ibaraki, (JP)	〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号		〒277 千葉県柏市旭町五丁目1番5-406 Chiba, (JP)
岡本芳典(OKAMOTO, Yoshinori)[JP/JP]	山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)		磯村八州男(ISOMURA, Yasuo)[JP/JP]
〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-207 Ibaraki, (JP)	(81) 指定国		〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町薬師台3丁目4番8号 Ibaraki, (JP)
青木源典(AOKI, Motonori)[JP/JP]	AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, MW, SD, SZ, UG).		丹羽 章(NIWA, Akira)[JP/JP]
〒305 茨城県つくば市二の宮四丁目8番3号 5-401 Ibaraki, (JP)	添付公開書類		国际調査報告書

(54) Title : NOVEL NAPHTHYRIDINE DERIVATIVE AND MEDICINAL COMPOSITION THEREOF

(54) 発明の名称 新規なナフチリジン誘導体及びその医薬組成物

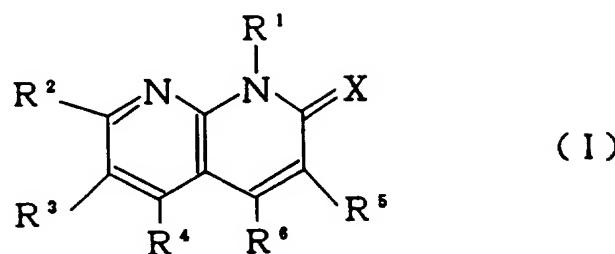


(57) Abstract

A 1,8-naphthyridine derivative represented by general formula (I), and salt, hydrate and solvate thereof: the compound inhibits type IV phosphodiesterases and is useful as a preventive or remedy for respiratory diseases, inflammatory diseases, systemic or local joint diseases, proliferative diseases, inflammations accompanying organ transplantation, diseases associated with urination, and diseases wherein tumor necrosis factors (TNF) and other cytokines, such as IL-1 or IL-2, participate.

(57) 要約

下記一般式 (I) で示される 1, 8-ナフチリジン誘導体、その塩、その水和物及びその溶媒和物



IV型ホスホジエステラーゼ阻害作用を有し、呼吸器疾患、炎症性疾患、全身あるいは局所の関節疾患、増殖性疾患、臓器移植に伴う炎症、排尿に関する疾患、腫瘍壞死因子 (TNF) 及び他のサイトカイン (IL-1, IL-6 等) の関与する疾患の予防又は治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	DEE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	EEI	スペイン	LS	レソトニア	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FFR	フィンランド	LT	リトアニア	SSD	スードン
AZ	アゼルバイジャン	GAA	フランス	LU	ルクセンブルク	SSG	スウェーデン
BB	バルバドス	GBE	ガボン	LV	ラトヴィア	SSK	シンガポール
BE	ベルギー	GGN	イギリス	MC	モナコ	SSN	スロヴェニア
BFF	ブルガリア・ファソ	GGP	グルジア	MD	モルドバ	SZ	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GR	ギニア	MG	マダガスカル	TDD	セネガル
BJ	ベナン	HUE	ギリシャ	MK	マケドニア・ブルガリア	TG	スワジランド
BR	ブラジル	IIS	ハンガリー	ML	マリ	TJ	チード
BY	ベラルーシ	IT	アイルランド	MN	モンゴル	TM	トーゴ
CAA	カナダ	IP	アイスランド	MR	モーリタニア	TR	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	KE	イタリア	MW	マラウイ	TT	トルクメニスタン
CGH	コンゴ	KG	日本	MX	メキシコ	UA	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KP	ケニア	NE	ニジニエール	UG	ウクライナ
CIA	コート・ジボアール	KGK	キルギスタン	NL	オランダ	US	ウガンダ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	VN	米国
CN	中国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	VS	ウズベキスタン共和国
CZ	チエコ共和国	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド	WT	ヴィエトナム
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン				

明 細 審

新規なナフチリジン誘導体及びその医薬組成物

技術分野

本発明は、1, 8-ナフチリジン誘導体又はその塩に関する。これらの物質は、IV型ホスホジエステラーゼが関与する疾患、ことに気管支喘息等の予防又は治療に有用である。

背景技術

喘息は気道の収縮による喘鳴と発作を繰り返す呼吸器疾患である。その患者数はこれまで増加の一途をたどっており、今後もさらに増えることが予想される。

喘息の主な病態は、a) 気道を取り囲む平滑筋の急激な収縮及びb) 肺を含む呼吸器官での浸潤性細胞の活性化による炎症反応である。そのため、喘息の症状には、気道平滑筋の収縮を阻害し、浸潤細胞の活性化を抑制又は予防することが有効な手段の一つであると考えられている。

アミノフィリンやテオフィリンといったキサンチン骨格を有する化合物が、喘息の治療薬として用いられている。これらの化合物は、気道平滑筋において細胞内アデノシンサイクリック 3', 5' -モノフォスファート(cAMP)の分解酵素であるホスホジエステラーゼ(PDE)を阻害することにより細胞内のcAMP濃度を上昇させ、気道平滑筋の収縮を抑制するため(Thorax 46 512-523 (1991))、気管支拡張薬として用いられている。

しかしながら、キサンチン骨格を有する化合物は血圧降下や強心作用などの全身性副作用を発現するので(J. Cyclic Nucleotide and Protein Phosphorylation Res. 10 551-564 (1985))、この全身性副作用を防止するために血中濃度のモニターが必要になり、使用が煩雑になる。更に、キサンチン骨格を有する化合物は炎症性細胞の浸潤を伴う喘息に対しては明らかな効果を示さない。これらのことなど

から治療薬として満足できるものではない。

また、プロカテロールやフォルモテロール等の β 刺激薬も気管支拡張薬として用いられているが (Eur. Respir. J. 5 1126-1136 (1992))、脱感作を生じやすく、使用量増加のために手指振戦、動悸等の副作用を生ずることが知られている。

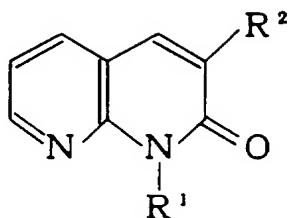
その後の研究により、cAMPを分解する酵素であるPDEには少なくともI～IV型の4つの異なるタイプに分けられ、それぞれ分布又は機能に違いがあることが解明されてきた (Pharmacological Therapy 51 13-33 (1991))。特にIV型のPDEは、ヌクレオタイドの中でもグアノシンサイクリック3', 5'-モノフォスフェート (cGMP) に作用することなく、cAMPを特異的に分解するものであり、気道平滑筋及び浸潤細胞の両者でその存在が認められている。

細胞内のcAMP濃度は、アデニレートシクラーゼによるcAMPの産生速度とPDEによるcAMPの分解速度のバランスにより決定される。従って、アデニレートシクラーゼを刺激するかPDEを阻害することにより細胞内のcAMP濃度を増加させることができる。細胞内cAMP濃度の上昇は、気道平滑筋では収縮の抑制を、炎症性細胞では活性化の抑制を引き起こす (Clin. Exp. Allergy 22 337-344 (1992), Drugs of the Future 17 799-807 (1992))。

一方、ナフチリジン誘導体を開示する特許として、特開昭55-164682号公報あるいは国際公開第94/12499号パンフレット (1994) 等が知られている。

このうち、特開昭55-164682号公報には、利尿作用を有する2-オキソ-4-フェニル-1, 5, 7-トリメチル-2H-1, 8-ナフチリジンを開示しているが、IV型ホスホジエステラーゼの選択的抑制に伴う抗喘息作用については何等開示すらされていない。

また、国際公開第94/12499号パンフレット (1994) には、ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する下記一般式を有する化合物が開示されている。



(式中、R¹ 及びR² は、上記文献参照)

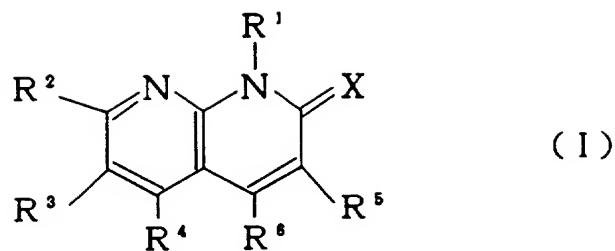
しかしながら、これらの化合物と比較して後記一般式に示す本発明化合物はナフチリジン骨格の4位に環系の置換基を有する点で構造上相違し、更に優れたIV型ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する点で顕著に相違するものである。

本発明化合物は、IV型ホスホジエステラーゼを選択的に阻害することにより、抗喘息薬であることが期待される。即ち、気道平滑筋の収縮及び浸潤細胞の活性化を阻害することにより、呼吸困難を引き起こす気道の収縮だけでなく、慢性的な喘息症状の根本であると考えられている炎症反応をも抑制する特性を合わせ持ち、さらにアミノフィリンのような喘息治療薬が示す全身作用を発現することが少ない (J. P. E. T. 257 741-747 (1991)) ため、安全性及び有効性の高い抗喘息薬であることが期待される。

発明の開示

本発明者らは、IV型ホスホジエステラーゼに対して阻害活性を有する化合物について銳意検討した結果、下記一般式 (I) を有する新規なナフチリジン誘導体を創製し、これらが、優れたIV型ホスホジエステラーゼ阻害活性を有することを知見して本発明を完成した。

即ち、本発明は、下記の一般式 (I) で示される1, 8-ナフチリジン誘導体、その塩、その水和物及びその溶媒和物に関する。



(式中の記号は以下の意味を有する。

X : 酸素原子又は硫黄原子、

R¹ : A群記載の基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、B群記載の基で置換されていてもよいアリール基、B群記載の基で置換されていてもよいアラルキル基、5乃至6員單環ヘテロアリール基又は5乃至6員單環ヘテロアリール低級アルキル基、

R² , R³ , R⁴ : 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アリール基又はシクロアルキル基、

R⁵ : 水素原子又は低級アルキル基、

R⁶ : C群記載の基で置換されていてもよいアリール基、C群記載の基で置換されていてもよい5乃至6員單環ヘテロアリール基、シクロアルキル基又はアダマンチル基、

A群 : ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、カルバモイル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、

B群 : 低級アルキル基又はA群記載の基、

C群：ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基若しくは低級アルキルカルボニルアミノ基、又はこれらの基で置換されていてもよい低級アルキル基、（但し、R¹、R² 及びR⁴ がメチル基であり、かつ、R³ 及びR⁵ が水素原子である場合、R⁶ はC群記載の基で置換されたアリール基、C群記載の基で置換されていてもよい5乃至6員单環ヘテロアリール基、シクロアルキル基、アダマンチル基を示す））

本発明化合物において好ましい化合物としては、上記一般式（I）において、R¹ がA群記載の基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、ピリジル基又はピリジル低級アルキル基であり、かつ、R²、R³ 及びR⁴ が同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、トリハロゲノメチル基、フェニル基又はシクロアルキル基であり、かつ、R⁶ がC群記載の基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、チアゾリル基、シクロアルキル基又はアダマンチル基であり、かつ、C群がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基若しくは低級アルキルカルボニルアミノ基、又はハロゲン原子若しくは水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基である1, 8-ナフチリジン誘導体又はその塩である。

更に好ましくは、R¹ がシアノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基若しくはカルバモイル基より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級ア

ルキル基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、ピリジル基又はピリジル低級アルキル基であり、かつ、R⁶ がハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基若しくはトリフルオロメチル基より選択される基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、チアゾリル基、シクロアルキル基又はアダマンチル基であり、かつ、R²、R³ 及びR⁴ が同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基又はフェニル基である 1, 8-ナフチリジン誘導体又はその塩であり、

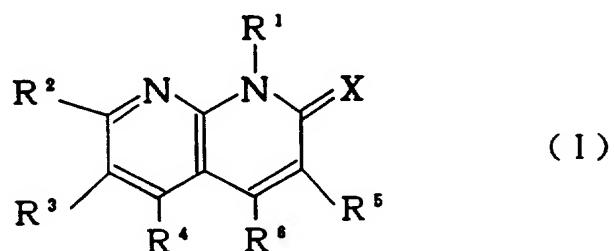
特に好ましくは、R⁶ がハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基若しくはアミノ基で置換されていてもよいフェニル基である 1, 8-ナフチリジン誘導体又はその塩、

R⁶ がシクロアルキル基又はアダマンチル基である 1, 8-ナフチリジン誘導体又はその塩、

R⁶ が水素原子である 1, 8-ナフチリジン誘導体又はその塩、又は、

Xが酸素原子である 1, 8-ナフチリジン誘導体又はその塩である。

また、本発明は、下記の一般式 (I) で示される 1, 8-ナフチリジン誘導体、その塩、その水和物及びその溶媒和物を有効成分とするIV型ホスホジエステラーゼ阻害剤に関する。



(式中の記号は以下の意味を有する。

X : 酸素原子又は硫黄原子、

R¹ : A群記載の基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、B群記載の基で置換されていてもよいアリール基、B群記載の基で置換されて

いてもよいアルキル基、5乃至6員單環ヘテロアリール基又は5乃至6員單環ヘテロアリール低級アルキル基、

R^2 、 R^3 、 R^4 ：同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アリール基又はシクロアルキル基、

R^5 ：水素原子又は低級アルキル基、

R^6 ：C群記載の基で置換されていてもよいアリール基、C群記載の基で置換されていてもよい5乃至6員單環ヘテロアリール基、シクロアルキル基又はアダマンチル基、

A群：ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、カルバモイル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、

B群：低級アルキル基又はA群記載の基、

C群：ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基若しくは低級アルキルカルボニルアミノ基、又はこれらの基で置換されていてもよい低級アルキル基)

本発明におけるIV型ホスホジエステラーゼ阻害剤として、具体的には呼吸器疾患（例えば、気管支喘息（アトピー性喘息を含む）、慢性気管支炎、肺炎性疾患、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）等）、

炎症性疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、結膜炎、じんま疹、後天性免疫不全症候群（AIDS）、ケロイド形成、鼻炎、紅彩毛様体炎、歯肉炎、歯周炎、歯槽膿漏、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、消化管潰瘍、食道炎、筋炎、脳炎

(重症筋無力症、多発性硬化症、神経炎)、肝炎、癰こん組織形成、腎炎（増殖性腎炎を含む）、腹膜炎、胸膜炎、強膜炎、強皮症、熱傷等)、

全身あるいは局所の関節疾患（例えば、変形性膝関節症、通風性関節炎、慢性関節リウマチ、悪性リウマチ、乾癬性関節炎等）、

臓器移植等に伴う炎症（例えば、再還流障害、対宿主性移植片反応等）、

排尿に関する疾患（例えば、尿崩症、尿道炎、尿失禁、膀胱炎、過敏性膀胱、神経因性膀胱、尿毒症、尿細管障害、頻尿、尿閉等）、

腫瘍壞死因子（TNF）及び他のサイトカイン（IL-1、IL-6等）の関与する疾患（例えば、乾癬、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群、腎炎、肝炎、感染（細菌及びウイルス）循環不全（心不全、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中）等）等の予防又は治療剤として有用である。

中でも、

呼吸器疾患（例えば、気管支喘息（アトピー性喘息を含む）、慢性気管支炎、肺炎性疾患、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）等）、

炎症性疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、結膜炎、じんま疹、後天性免疫不全症候群（AIDS）、ケロイド形成、鼻炎、紅彩毛様体炎、歯肉炎、歯周炎、歯槽膿漏、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、消化管潰瘍、食道炎、筋炎、脳炎（重症筋無力症、多発性硬化症、神経炎）、肝炎、癰こん組織形成、腎炎（増殖性腎炎を含む）、腹膜炎、胸膜炎、強膜炎、強皮症、熱傷等）、

腫瘍壞死因子（TNF）及び他のサイトカイン（IL-1、IL-6等）の関与する疾患（例えば、乾癬、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群、腎炎、肝炎、感染（細菌及びウイルス）循環不全（心不全、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中）等）の予防または治療剤として有用である。

特に、

呼吸器疾患（例えば、気管支喘息（アトピー性喘息を含む）、慢性気管支炎、肺炎性疾患、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）等）の予防又は治療剤であり、

中でも気管支喘息における予防又は治療剤として有用である。

以下に、本発明化合物を更に詳細に説明する。

本明細書の一般式の定義において特に断らない限り、「低級」なる用語は、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝状の炭素鎖を意味する。

「低級アルキル基」としては、具体的には例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。これらの基のうち、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などの炭素数が1～4のアルキル基が好ましく、メチル基及びエチル基、プロピル基がより好ましく、メチル基、エチル基が更に好ましい。

「低級アルケニル基」は炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルケニル基であり、具体的にはビニル基、プロペニル基、ブテニル基、メチルプロペニル基、エチルプロペニル基、ジメチルビニル基、ペンテニル基、メチルブテニル基、ジメチルプロペニル基、エチルプロペニル基、ヘキセニル基、ジメチルブテニル基、メチルペンテニル基等が挙げられる。プロペニル基及びブテニル基が好ましく、プロペニル基が更に好ましい。

「低級アルキニル基」は、炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキニル基であり、具体的にはエチニル基、プロピニル基、ブチニル基、メチルプロピニル基、ペンチニル基、メチルブチニル基、ヘキシニル基等が挙げられる。エチニル基及びプロピニル基が好ましく、エチニル基が更に好ましい。

「シクロアルキル基」としては、炭素数3乃至8個のものが挙げられ、具体的

にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。このうちR⁶記載のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が好ましく、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基がより好ましく、シクロヘキシル基が更に好ましい。又、R¹記載のシクロアルキル基としては、同様に、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましく、シクロプロピル基、シクロブチル基がより好ましく、シクロプロピル基が更に好ましい。

又、「シクロアルキル低級アルキル基」とは、前記低級アルキル基の任意の水素が、シクロアルキル基で置換された基を意味し、例えば、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロプロピルプロピル基、シクロブチルメチル基等が挙げられ、好ましくは、シクロプロピルメチル基である。

「アリール基」は、芳香族炭化水素基を意味するが、炭素数6乃至14個のアリール基が好ましい。具体的には、フェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、インデニル基、アントリル基、フェナントリル基であり、更に好ましくはフェニル基又はナフチル基であり、特に好ましくはフェニル基である。

「アラルキル基」は、前記「低級アルキル基」の任意の水素がアリール基で置換された基を意味する。例えば、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基等のフェニルアルキル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基等のナフチルアルキル基等が挙げられる。

「5乃至6員單環ヘテロアリール基」は、酸素原子、硫黄原子あるいは窒素原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有する5員乃至6員の單環ヘテロアリール基を意味する。具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基等が挙げられる。これらの基のうち、R⁶に記載の5乃至6員單環ヘテロアリール基としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル

基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基等が好ましく、特に好ましくは、チエニル基、チアゾリル基である。

又、R'に記載の5乃至6員单環ヘテロアリール基としては、同様にチエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基等が好ましく、特に好ましくは、ピリジル基である。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を意味し、「トリハロゲノメチル基」としては、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリブロモメチル基、トリヨードメチル基、ジクロロブロモメチル基等が挙げられる。

「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられ、好ましくはメトキシ基である。

「低級アルキルカルボニル基」としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基中の水素1乃至2個が上記低級アルキル基で置換されたアミノ基を意味し、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジブロピルアミノ基等が挙げられる。好ましい基としてはメチルアミノ基、ジメチルアミノ基である。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）カルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、

ネオペンチルオキシカルボニル基、2-メチルブトキシカルボニル基、1, 2-ジメチルプロポキシカルボニル基、1-エチルプロポキシカルボニル基、ヘキシリオキシカルボニル基などが挙げられる。好ましい基としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基が挙げられる。

「モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基」としては、カルバモイル基中の水素原子1乃至2個が上記低級アルキル基で置換されたカルバモイル基を意味し、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基等が挙げられる。

「低級アルキルカルボニルアミノ基」としては、アミノ基中水素原子1個が上記低級アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基を意味する。即ち、「低級アルキルアミド」を意味し、メチルアミド基、エチルアミド基、プロピルアミド基等が挙げられる。

「A群記載の基で置換されていてもよい低級アルキル基」とは、前記「低級アルキル基」に加えて前記「低級アルキル基」の任意の水素がA群記載の任意の基で置換された基を意味する。

また、「B群記載の基で置換されていてもよいアリール基」及び「C群記載の基で置換されていてもよいアリール基」は前記「アリール基」に加えて、それぞれ前記「アリール基」の任意の水素が、B群記載の任意の基で1乃至4個置換された基、又は、C群記載の任意の基で1乃至4個置換された基を意味する。

「B群記載の基で置換されていてもよいアラルキル基」は前記「アラルキル基」に加えて、前記「アラルキル基」のアリール部分の任意の水素がB群記載の任意の基で1乃至4個置換された基を意味する。

また、「5乃至6員单環ヘテロアリール低級アルキル基」は、前記「低級アルキル基の任意の水素が前記「5乃至6員单環ヘテロアリール基」で置換された基を意味する。

例えば、「ハロゲン原子で置換された低級アルキル基」としては、クロロメチル基、フルオロメチル基、2-クロロエチル基、2-フルオロプロピル基、3-プロモブチル基、トリフルオロメチル基などのトリハロゲノメチル基等が挙げら

れる。

「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基で置換された低級アルキル基」としては、具体的にはメチルアミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基、エチルメチルアミノメチル基、プロピルアミノメチル基、ブチルアミノメチル基、ペンチルアミノメチル基、ヘキシルアミノメチル基、メチルアミノエチル基、エチルアミノエチル基、プロピルアミノエチル基、ブチルアミノエチル基、ペンチルアミノエチル基、ヘキシルアミノエチル基、メチルアミノプロピル基、エチルアミノプロピル基、プロピルアミノプロピル基、ブチルアミノプロピル基、ペンチルアミノプロピル基、ヘキシルアミノプロピル基、メチルアミノブチル基、エチルアミノブチル基、プロピルアミノブチル基、ブチルアミノブチル基、ペンチルアミノブチル基、ヘキシルアミノブチル基、メチルアミノペンチル基、エチルアミノペンチル基、プロピルアミノペンチル基、ブチルアミノペンチル基、ペンチルアミノペンチル基、ヘキシルアミノペンチル基、メチルアミノヘキシル基、エチルアミノヘキシル基、プロピルアミノヘキシル基、ブチルアミノヘキシル基、ペンチルアミノヘキシル基、ヘキシルアミノヘキシル基等が挙げられ、好ましくはジメチルアミノエチル基である。

「低級アルコキシカルボニル基で置換された低級アルキル基」としては、具体的には、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、sec-ブトキシカルボニルメチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、ペンチルオキシカルボニルメチル基、イソペンチルオキシカルボニルメチル基、ネオペンチルオキシカルボニルメチル基、ヘキシルオキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基、エトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルプロピル基、プロポキシカルボニルプロピル基等が挙げられ、好ましくはエトキシカルボニルメチル基である。

「ハロゲン原子で置換されたアリール基」としては、2-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ク

ロロフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-クロロトリル基、2-ブロモトリル基、2-クロロキシリル基、2-ブロモキシリル基、2-クロロナフチル基、2-ブロモナフチル基、2-クロロインデニル基、2-ブロモインデニル、2-クロロアントリル基、2-ブロモアントリル基、2-クロロフェナントリル基、2-ブロモフェナントリル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、2, 3, 4-トリクロロフェニル基、2, 4, 5-トリクロロフェニル基、2, 3, 4, 5-テトラクロロフェニル基等が挙げられ、好ましくは3-クロロフェニル基、3-ブロモフェニル基である。

「低級アルコキシ基で置換されたアリール基」としては、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、2-ブロボキシフェニル基、2-ブトキシフェニル基、2-ペンチルオキシ(2-アミルオキシ)フェニル基、ヘキシルオキシフェニル基、2-メトキシリル基、2-メトキシキシリル基、2-メトキシナフチル基、2-メトキシインデニル基、2-メトキシアントリル基、2-メトキシフェナントリル基等が挙げられ、好ましくは2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基である。

C群記載の「これらの基で置換されていてもよい低級アルキル基」においてこれらの基とは、C群に記載されたその他の基、すなわち、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基若しくは低級アルキルカルボニルアミノ基を意味し、上記基で置換されていてもよい低級アルキル基を意味する。

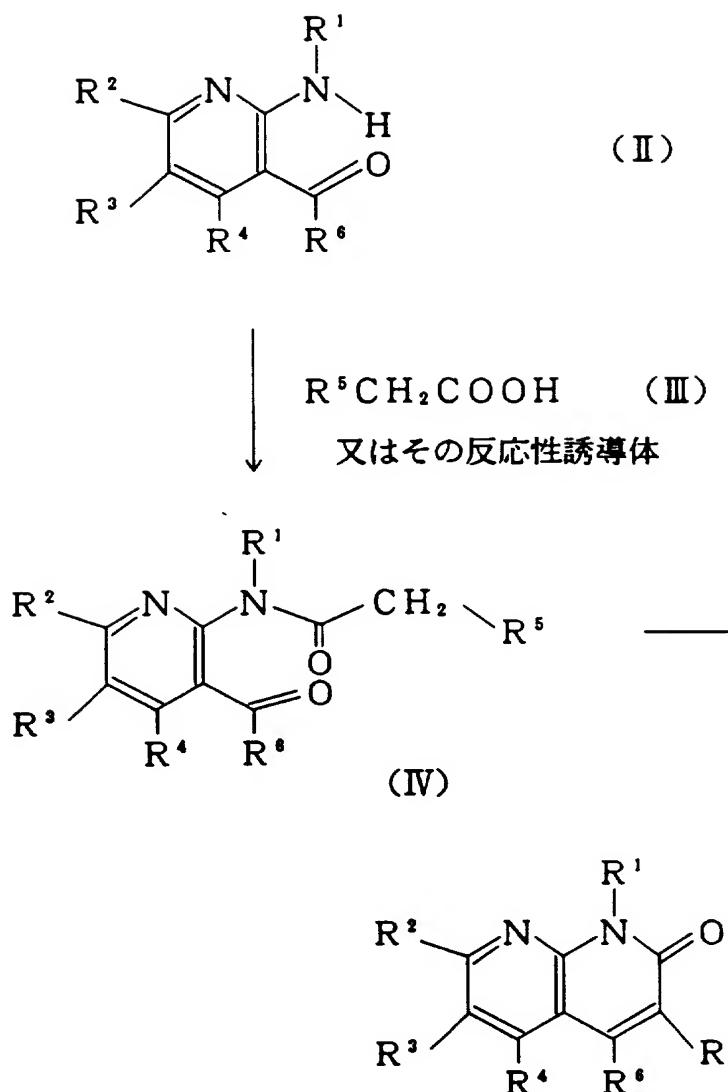
本発明化合物(I)は、1個乃至複数個の不斉炭素原子を有する場合もあり、これに基づく(R)体、(S)体等の光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー等が存在する。また、置換基の種類によっては、二重結合を有するので、(Z)体、(E)体等の幾何異性体が存在する。本発明は、これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を全て包含する。

本発明化合物（I）には、酸と塩を形成することができるものがある。かかる塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。さらに、本発明化合物（I）は水和物、エタノール等の溶媒和物や結晶多形の物質として単離される。

（製造法）

本発明化合物（I）は、種々の製造法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法について説明する。

第1製法



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及びR⁶ は前記の通りである。)

本製法はアミノピリジン誘導体(II)からアミド誘導体(IV)を製造する第一工程とアミド誘導体(IV)から本発明化合物(Ia)を製造する第二工程からなる。

第一工程は、アミノピリジン誘導体(II)を一般式(III)で示されるカルボン酸誘導体と反応させて、アミド誘導体(IV)を得る工程である。

一般式(III)で示されるカルボン酸誘導体としては、酸無水物；カルボン酸のメチルエステル、エチルエステルなどの通常のエステル；酸クロライド、酸プロ

マイドの如き酸ハライド；酸アジド；p-ニトロフェノールなどのフェノール系化合物や1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシルアミン系化合物等と反応させて得られる活性エステル；アルキル炭酸ハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどと反応させて得られる有機酸系混合酸無水物や塩化ジフェニルホスホリル、N-メチルモルホリンとを反応させて得られるリン酸系混合酸無水物などの混合酸無水物等が挙げられる。

また、カルボン酸を遊離酸として反応させるとき、又は活性エステルを単離せずに反応させるときなどには、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を使用することが好ましい。

特に、本発明においては酸無水物、酸クロライド法、活性エステル化剤と縮合剤との共存下に反応させる方法や通常のエステルをアミン処理する方法が、簡便容易に本発明化合物としうるので有利である。

アミド化反応はジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド等の反応に不活性な有機溶媒中又は無溶媒下に行われ、使用する出発物質や縮合剤などによっても異なるが、-78°C~0°Cの冷却下、冷却下乃至室温下、室温又は場合によっては室温乃至加熱下に行われる。

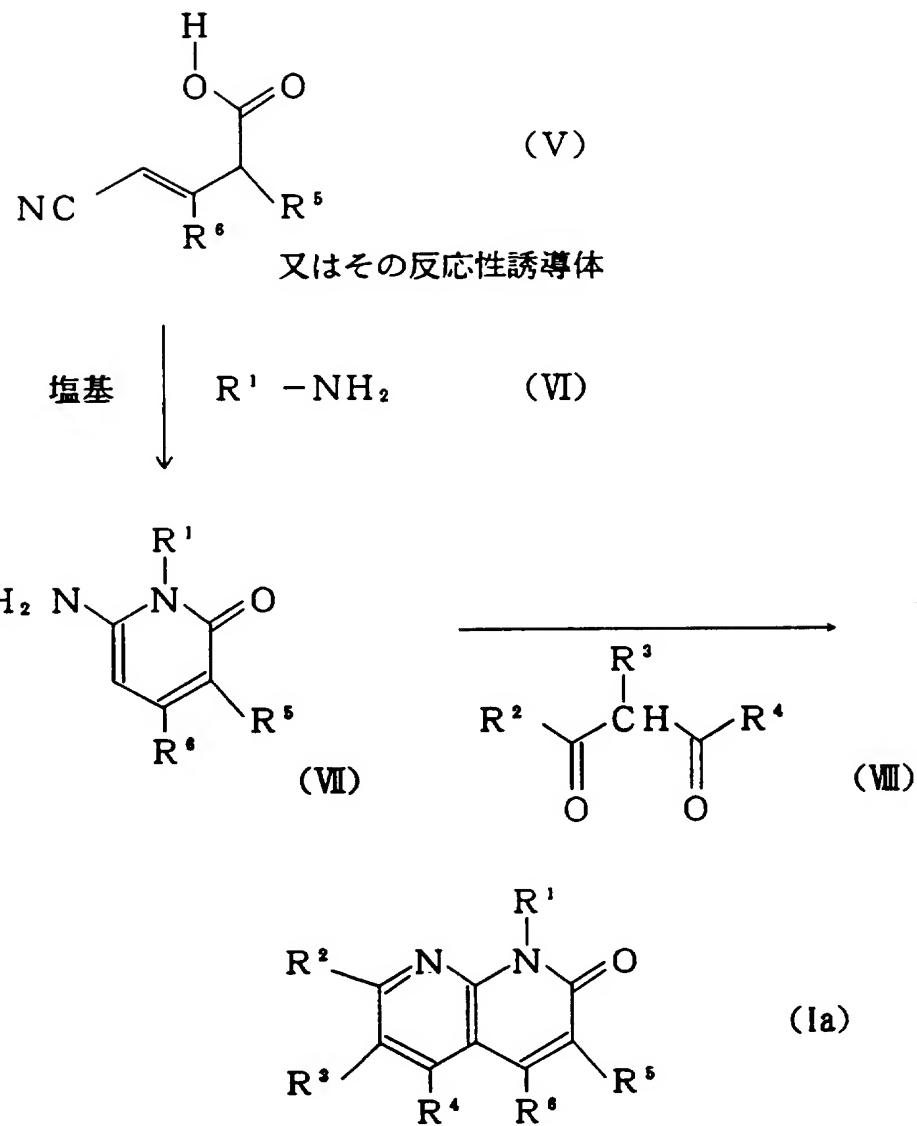
なお、反応に際しては、アミノピリジン誘導体(II)と一般式(III)で示されるカルボン酸誘導体とを等モル若しくは一方を過剰に用いることができ、又は、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジンなどの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒とすることもできる。

第二工程は、アミド誘導体(IV)について分子内アルドール縮合を行い、本発明化合物(I)を得る工程である。通常のアルドール縮合と同様に、酸又は塩基の存在下において、-78°C～0°Cの冷却下、冷却下乃至室温下、室温下又は場合によっては室温乃至加熱下に行われる。本反応はベンゼン、トルエン、キシレン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の本反応に不活性な溶媒中で行われる。

酸の存在下では、酸付加塩を形成するおそれがあるので、触媒量、等モル、場合によっては過剰量の塩基の存在下で反応を行うことが好ましい。塩基としては、例えば、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、ナトリウム等のアルカリ金属、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、ブチルリチウム等のアルキル金属、ナトリウムアミド、リチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等のアルカリ金属アミド等を用いることができる。

また、本反応はメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒中、アルカリ金属アルコキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を用いて行うこともできる。

第2製法



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は前記の通りである。)

本製法は、一般式 (V) で示されるシアノブテン酸誘導体からピリドン誘導体 (VII) を製造する第一工程と、ピリドン誘導体 (VII) から本発明化合物 (Ia) を製造する第二工程からなる。

第一工程は、一般式 (V) で示されるシアノブテン酸誘導体を 1 級アミン (VI) の存在下で閉環させて、ピリドン誘導体 (VII) を得る工程である。

一般式 (V) で示されるシアノブテン酸誘導体としては、酸無水物；シアノブ

テン酸のメチルエステル、エチルエステルなどの通常のエステル；酸クロライド、酸プロマイドの如き酸ハライド；酸アジド；p-ニトロフェノールなどのフェノール系化合物や1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシルアミン系化合物等と反応させて得られる活性エステル；アルキル炭酸ハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどと反応させて得られる有機酸系混合酸無水物や塩化ジフェニルホスホリル、N-メチルモルホリンとを反応させて得られるリン酸系混合酸無水物などの混合酸無水物等が挙げられる。

また、シアノブテン酸を遊離酸として反応させるとき、又は活性エステルを単離せずに反応させるときなどには、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を使用することが好ましい。

特に、本発明においては酸無水物、酸クロライド法、活性エステル化剤と縮合剤との共存下に反応させる方法や通常のエステルをアミン処理する方法が、簡便容易に本発明化合物としうるので有利である。

本反応は塩基の存在下で反応を行うことが好ましい。塩基としては、例えば、ナトリウム等のアルカリ金属、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属等を用いることができる。

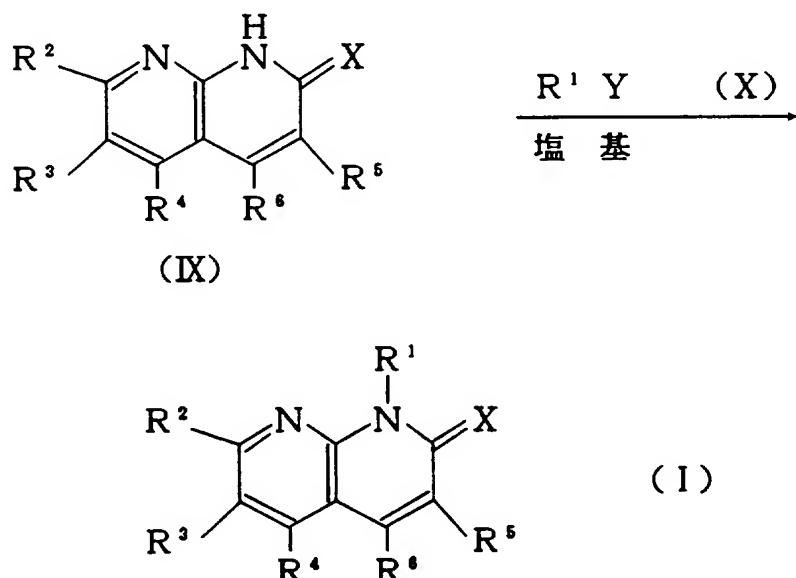
溶媒は、メタノール、エタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミドやジメチルスルホキシド等の有機溶媒が通常は用いられる。

この反応は、使用する出発物質や塩基などによっても異なるが、冷却下、冷却乃至室温下、場合によっては室温乃至加熱下に行われる。

第二工程はピリドン誘導体(VII)と β -ジケトン(VIII)との反応により本発明化合物(Ia)を得る工程である。本反応は化合物(VII)と化合物(VIII)とを等

モル又は一方を過剰量として用い、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタノスルホン酸、無水トルフルオロ酢酸、無水トリフルオロメタンスルホン酸、8.5%磷酸、無水磷酸等の酸性条件下、好ましくはポリ磷酸中氷冷下、室温下場合によっては加熱下で行うことができる。また本反応はベンゼン、トルエン等の反応に関与しない有機溶媒中塩化アルミニウム、塩化スズ、ボロントリフルオリド・エーテレート等のルイス酸存在下で行うこともできる。

第3製法



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X は前記の通りである。Yは本反応に有利な脱離基を示す。)

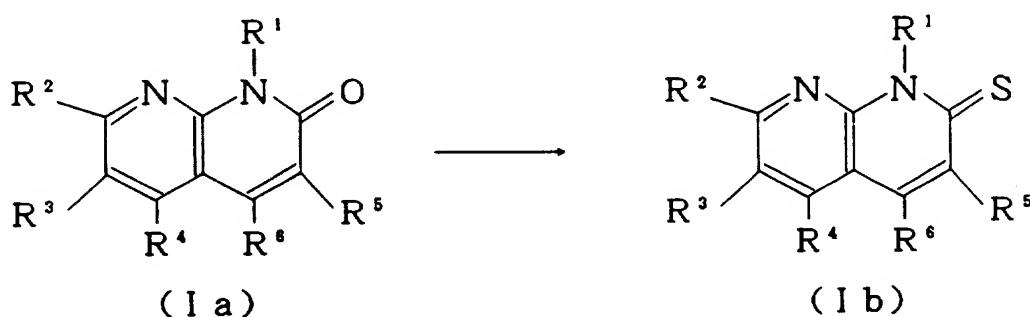
本製法は化合物(IX)と化合物(X)とを反応させることにより本発明化合物(I)で表わされる化合物を製造する方法である。

Yが示す脱離基としては、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基などのアルキルスルホニルオキシ基やベンゼンスルホニルオキシ基、トルエン(特にp-トルエン)スルホニルオキシ基などのアリールスルホニルオキシ基等の有機スルホン酸残基などが挙げられる。

本反応はベンゼン、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の反応に関与しない有機溶媒中、

化合物(IX)と化合物(X)とを等モルあるいは一方を過剰量として用いて塩基の存在下、-78~0°Cの冷却下、室温下、場合によっては加熱下で行うことができる。用いる塩基としては水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムメトキシド、tert-ブトキシカリウム等があげられる。また本反応はメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒中、ナトリウムアルコラート、カリウムアルコラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を用いて行うこともできる。

第4製法



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は前記の通りである。)

本発明化合物中、Xが硫黄原子である化合物(Ib)は、Xが酸素原子である本発明化合物(Ia)と五硫化リン又はLawesson試薬等との反応により得られる。

本反応ではベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、メチレンジクロリド等の反応に関与しない有機溶媒中化合物 (Ia) と五硫化二リン又はLawesson試薬とを等モル又は一方を過剰量として用い、室温下、場合によっては加熱下で行うことができる。

その他の製法

本発明化合物中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A群、B群及びC群の何れかがアミノ基である化合物は、その置換基がニトロ基である本発明化合物を還元して得られる。具体的には、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A群、B群及びC群の何れかがニトロ基である本発明化合物を、メタノール、エタノール、酢酸エチル、エーテル、酢酸等反応

に関与しない有機溶媒中、触媒（例えば、ラネーニッケル、パラジウム炭素、パラジウム、酸化白金又は水酸化パラジウム等）存在下で室温乃至加温下、水素化反応させて得られる。

別個の製法では、 R^2 ， R^3 ， R^4 ，A群、B群及びC群の何れかがニトロ基である本発明化合物を、水、メタノール、エタノールのプロトン溶媒中又はそれらの混合溶媒中、等モル又は過剰量の鉄粉、スズ又は亜鉛等の金属存在下、氷冷下乃至室温下又は場合により加温下、還元反応させることにより得られる。

本発明化合物中、 R^2 ， R^3 ， R^4 及びC群の何れかが水酸基である化合物は、その置換基が低級アルコキシ基である本化合物を脱アルキル化して得ることができる。具体的には、 R^2 ， R^3 ， R^4 及びC群の何れかが低級アルコキシである本発明化合物に、三臭化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化チタンなどのルイス酸を反応させることによって得られる。反応はジクロロメタン、ベンゼン等の反応に関与しない溶媒中、 -78°C ～ 0°C の冷却下、冷却下乃至室温下、室温下又は場合によっては室温乃至加熱下に行われる。別個の方法では、 R^2 ， R^3 ， R^4 及びC群の何れかが低級アルコキシである本発明化合物に塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸等の鉱酸を作用させることにより得られる。反応は氷冷下、室温下場合によっては加熱下で行うことができる。

一方、 R^2 ， R^3 ， R^4 及びC群の何れかが水酸基である本発明化合物は、水酸基を保護した前駆体から脱保護することによっても得られる。保護基としてはベンジル基、パラメトキシベンジル基、パラニトロベンジル基等の置換ベンジル基、ホルミル基、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基等のアシル基、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等のトリ置換シリル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基等のエーテル基などが用いられ、必要に応じ常法により脱保護され、本発明化合物を得ることが出来る。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して

行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、ラセミ化合物は一般的なラセミ分割法により〔たとえば、一般的な光学活性酸（酒石酸等）とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等〕立体化学的に純粹な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマーの混合物は常法、例えば分別結晶化またはクロマトグラフィー等により分離できる。

また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料化合物を用いることにより製造することもできる。

産業上の利用分野

本発明化合物（I）はIV型ホスホジエステラーゼ阻害活性を有し、IV型ホスホジエステラーゼの関与する以下の疾患における予防又は治療剤として有用である。

- ・呼吸器疾患（例えば、気管支喘息（アトピー性喘息を含む）、慢性気管支炎、肺炎性疾患、成人呼吸窮迫症候群（A R D S）等）、
- ・炎症性疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、結膜炎、じんま疹、後天性免疫不全症候群（A I D S）、ケロイド形成、鼻炎、紅彩毛様体炎、歯肉炎、歯周炎、歯槽膿漏、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、消化管潰瘍、食道炎、筋炎、脳炎（重症筋無力症、多発性硬化症、神経炎）、肝炎、癌こん組織形成、腎炎（増殖性腎炎を含む）、腹膜炎、胸膜炎、強膜炎、強皮症、熱傷等）、
- ・全身あるいは局所の関節疾患（例えば、変形性膝関節症、通風性関節炎、慢性関節リウマチ、悪性リウマチ、乾癬性関節炎等）、
- ・増殖性疾患（例えば、悪性腫瘍、白血病、増殖性皮膚疾患（角化症及び種々の型の皮膚炎）、結合織疾患等）、
- ・神経機能異常に関連する疾患（例えば、アルツハイマー型病及びパーキンソン病等の神経変性疾患に関連する学習・記憶及び認識障害、多発性側索硬化症、老年性痴呆症、筋萎縮性側索硬化症、急性脱髓性神経炎、筋ジストロフィー等）、
- ・精神機能異常に伴う疾患（例えば、躁鬱病、分裂症、不安症、パニック等）、
- ・臓器移植等に伴う炎症（例えば、再還流障害、対宿主性移植片反応等）、

- ・神経若しくは細胞の保護を必要とする疾患（例えば、心拍動停止、脊髄損傷、間欠性跛行、虚血性疾患（例えば、狭心症、心筋梗塞、脳卒中、頭部外傷等）等）、
- ・排尿に関する疾患（例えば、尿崩症、尿道炎、尿失禁、膀胱炎、過敏性膀胱、神経因性膀胱、尿毒症、尿細管障害、頻尿、尿閉等）、
- ・糖尿病をはじめとする内分泌疾患（例えば、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症、アミロイドーシス、脾炎、甲状腺炎、肥満、前立腺肥大等）、
- ・腫瘍壞死因子（TNF）及び他のサイトカイン（IL-1、IL-6等）の関与する疾患（例えば、乾癬、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群、腎炎、肝炎、感染（細菌及びウイルス）、循環不全（心不全、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中）等）、
- ・自己免疫疾患（例えば、全身性エリテマトーデス、萎縮性胃炎、甲状腺疾患、糸球体腎炎、精巣炎、副腎疾患、溶血性貧血、卵巣炎等）、
- ・循環器疾患（例えば、高血圧、狭心症、心不全、心筋炎、心外膜炎、心内膜炎、心弁膜炎等）、
- ・血管・血液系の疾患（例えば、血管炎、動脈瘤、血管内膜症、血栓炎、肉芽腫症、脳血管炎、動脈硬化、血管周囲炎、白血球減少症、血小板減少症、サルコイドーシス等）、
- ・免疫アレルギー反応が関与する疾患（例えば、接触性皮膚炎、血清症、薬剤アレルギー、Goodpasture症候群、リンパ腫、リウマチ熱、AIDS、アナフィラキシーショック等）、
- ・その他疾患（緑内障、痙性麻痺、インポテンス、疼痛を伴う疾患（例えば、打撲、頭痛等）、頸肩腕症候群、腎症、腎不全、肝不全、肥満）

特に本発明化合物（I）は、呼吸器疾患（例えば、気管支喘息（アトピー性喘息を含む）、慢性気管支炎、肺炎性疾患、ARDS等）、

炎症性疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、結膜炎、じんま疹、後天性免疫不全症候群（AIDS）、ケロイド形成、鼻炎、紅彩毛様体炎、歯肉炎、歯周炎、歯

嚢膜漏、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、消化管潰瘍、食道炎、筋炎、脳炎（重症筋無力症、多発性硬化症、神経炎）、肝炎、巣こん組織形成、腎炎（増殖性腎炎を含む）、腹膜炎、胸膜炎、強膜炎、強皮症、熱傷等）、

腫瘍壞死因子（TNF）及び他のサイトカイン（IL-1、IL-6等）の関与する疾患（例えば、乾癬、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群、腎炎、肝炎、感染（細菌及びウイルス）循環不全（心不全、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中）等）の予防または治療剤として有用である。

また本発明化合物は従来のIV型ホスホジエステラーゼ阻害剤に比べて催吐作用が極めて弱く、全身投与が必要とされる疾患の治療または予防において特に有用である。

本発明化合物の各I、II、III、IV及びV型ホスホジエステラーゼ阻害活性は、以下の試験により確認された。

ホスホジエステラーゼ阻害活性測定試験 (in vitro)

(1) IV型ホスホジエステラーゼ阻害活性測定法

IV型ホスホジエステラーゼを抑制する本発明化合物の能力を評価するために以下のアッセイを用いた。

1) 健常人のヘパリン処理済末梢血500mlにデキストラン（3%）生理食塩水200mlを添加、37°C 40分間インキュベートして赤血球を沈殿させた。赤血球沈殿後の上清を回収し、1回遠心後、沈殿を緩衝液A（140mM NaCl, 5mM KC1, 5mMグルコース, 10mM hepes, pH=7.4）に浮遊させ、密度勾配遠心分離用液（フィコール液）に重層、450G、40分間室温で遠心し、単核球分画と顆粒球分画とを分離した。顆粒球分画を緩衝液B（140mM NaCl, 5mM KC1, 1mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 5mMグルコース, 10mM hepes, pH=7.4）で1回洗浄後、各種蛋白分解酵素阻害薬（50μM phenyl-methyl-sulfonyl-fluoride, 5μM pepstatin A, 40μM leupeptin, 20μM aprotinin, 2mM benzamidi

n e) を含む緩衝液C (20 mM Bis-Tris, 5 mM ジチオエリスリトール, 2 mM EGTA, 50 mM 酢酸ナトリウム, pH=6.5) に懸濁後、ポリトロン及び超音波破碎機で細胞を破壊し、超遠心 (4°C, 100,000 G, 60分間) することにより可溶性分画を得た。

2) 緩衝液Cで平衡化された1.6×10 cm Qセファロースカラムに、得られた可溶性分画を充填した。次いで該カラムを緩衝液C 300 mlで洗浄し、未結合蛋白を除去した。0.05~1.25 M 酢酸ナトリウムの線形勾配液を含有する緩衝液C 200 mlを用いてホスホジエステラーゼを溶離し、5.0 ml分画40本を回収した。各分画をcAMP及びcGMP代謝ホスホジエステラーゼ活性について検査した。各分画中cGMPではなくcAMPの代謝活性を有し、かつ、10 μMロリプラム (rolipram: IV型ホスホジエステラーゼ選択的阻害剤) により代謝活性を消失した分画を集め、IV型ホスホジエステラーゼ阻害活性を検査するための貯蔵溶液として使用した。

3) 試験化合物は所望の濃度を40 mM トリス-HCl (pH 8.0)、5 mM MgCl₂、4 mM 2-メルカプトエタノール、0.3 μM シロスタミド (cilostamide: III型ホスホジエステラーゼ選択的阻害薬)、1 μM cAMP、10 nM ³H-cAMP及びIV型ホスホジエステラーゼ貯蔵溶液の含有している反応混合液中で30°C 10分間反応させた。反応液を90°C 1分間ボイルした後、氷冷し、さらに1ユニットの5'-ヌクレオチダーゼを加え30°C 10分間反応させ、メタノール1 mlを加え反応を停止させた。反応液はDowex 1×8 カラムを通し未分解物を吸着させた後、放射活性を測定した。

4) IC₅₀はIV型ホスホジエステラーゼの代謝活性を50%阻害する試験化合物濃度として、各化合物について算出した。

(2) 各種ホスホジエステラーゼアイソザイムに対する阻害活性測定法

[A] 本発明化合物のIV型ホスホジエステラーゼに対する選択性を評価するために、以下の方法によりI型、II型、III型及びV型ホスホジエステラーゼを精製した。

1) 各種ホスホジエステラーゼ (I, II, III型) アイソザイムを含有する溶液は、

以下の通りラット心筋細胞より精製した。ウィスターラットをエーテル麻酔下に開胸し心臓を摘出した。ヘパリン (1 unit/ml) を含む生理食塩水を還流し血液を除いた後、はさみで細かく粉碎した。これを各種蛋白質分解酵素阻害剤 (50 μM phenyl-methyl-sulfonyl-fluoride, 5 μM pepstatin A, 40 μM leupeptin, 20 μM aprotinin, 2mM benzamidine) を含む緩衝液A (20 mM Bis-Tris, 5 mM ジチオエリスリトール、2 mM EGTA, 50 mM 酢酸ナトリウム、pH=6.5) に懸濁後、ポリトロン及び超音波粉碎機により細胞を破壊し、超遠心 (4°C, 100,000 G、60分間) することにより可溶性分画を得た。

2) 得られた可溶性分画から、各種ホスホジエステラーゼアイソザイムを含有する溶液を、以下のとおり調整した。緩衝液Aで平衡化された1.6×10.0 cm Qセファロースカラムに、得られた可溶性分画を充填した。次いで該カラムを緩衝液A 300 mlで洗浄し、未結合蛋白を除去した。0.05~1.25 M 酢酸ナトリウムの線形濃度勾配液を含有する緩衝液A 200 mlを用いてホスホジエステラーゼを溶離し、種々の濃度の酢酸ナトリウムを含有する5.0 ml分画を約40本回収した。各分画をcAMP及びcGMP代謝ホスホジエステラーゼ活性について検査した。各分画中cAMPのみに対し代謝活性を有し、かつ、0.1 μMシロスタミド (cilostamide: III型ホスホジエステラーゼ選択的阻害剤) により代謝活性を消失した分画をIII型ホスホジエステラーゼとした。また、2 μM cGMPの添加によりcAMP代謝活性が増強する分画をII型ホスホジエステラーゼとした。更に、cGMPの添加によりcAMP代謝活性が変化せず、かつ、2 mM CaCl₂の添加によりcAMP代謝活性が増強する分画をI型ホスホジエステラーゼとした。これらを別個に回収し、選択性を検査するための各種ホスホジエステラーゼ (I型、II型、III型) 貯蔵溶液として使用した。

3) V型ホスホジエステラーゼを含有する溶液は以下のように健常人の末梢血より調整した。ヘパリン処理済末梢血500 mlにデキストラン (3%) 生理食塩水200 mlを添加して、次いで37°C 40分間インキュベートして赤血球を沈

濾させた。赤血球沈殿後の上清を回収し、1回遠心後、沈渣を緩衝液B（140 mM NaCl, 5 mM KC1, 5 mMグルコース, 10 mM hepes, pH=7.4）に浮遊させ、密度勾配遠心分離用液（フィコール液）に重層、450 G、40分間室温で遠心し、単核球分画と顆粒球分画とを分離した。顆粒球分画を緩衝液C（140 mM NaCl, 5 mM KC1, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 5 mM グルコース, 10 mM hepes, pH=7.4）で一回洗浄後、各種蛋白質分解酵素阻害剤（40 μM leupeptin, 5 μM pepstatin A, 20 μM aprotinin, 50 μM phenyl-methyl-sulfonyl-fluoride, 2 mM benzamidine）を含む緩衝液D（20 mM Bis-Tris, 5 mM ジチオエリスリトール, 2 mM EGTA, 50 mM 酢酸ナトリウム, pH=6.5）に懸濁後、ポリトロン及び超音波破碎機により細胞を破壊し、超遠心（4°C, 100,000 G, 60分間）することにより可溶性分画を得た。

4) 緩衝液Dで平衡化された1.6×10 cm Qセファロースカラムに得られた可溶性分画を充填した。次いで該カラムを緩衝液D 120 mlで洗浄し、未結合蛋白を除去した。0.05～1.25 M 酢酸ナトリウムの線形勾配液を含有する緩衝液D 300 mlを用いてホスホジエステラーゼを溶離し、5.0 ml分画を回収した。各分画をcAMP及びcGMPに対する代謝ホスホジエステラーゼ活性について検査した。各分画中cGMPに対してのみ代謝活性を有する分画を集め、V型ホスホジエステラーゼ貯蔵溶液として使用した。

[B] 以上のように得られた各種ホスホジエステラーゼアイソザイムの貯蔵溶液を用いて阻害活性を測定した。

1) 試験化合物は所望の濃度を40 mMトリス-HCl (pH 8.0)、5 mM MgCl₂, 4 mM 2-メルカプトエタノール、10 μMロリプラム (rolipram: IV型ホスホジエステラーゼ選択的阻害薬), 1 μM cAMP, 10 nM ³H-cAMP (V型ホスホジエステラーゼの場合は、1 μM cAMP, 10 nM ³H-cAMPをそれぞれ1 μM cGMP, 100 nM ³H-cGMPに置き換える。) 及び各種アイソザイム貯蔵溶液の含有している反応混合液中

で30°C 10分間反応させた。反応後、混合液を90°Cで1分間ボイルした後、氷冷し、更に1ユニットの5' -ヌクレオチダーゼを加えて30°C 10分間反応させ、メタノール1mlを加え反応を停止させた。反応液はDowex 1×8カラムを通して、未代謝cAMP又はcGMPを吸着させた後、溶出液の放射活性を液体シンチレーションカウンタを用いて測定した。

2) IC₅₀は各種アイソザイムのそれぞれの代謝活性を50%阻害する試験化合物濃度として各化合物について算出し、阻害活性 (IC₅₀) の選択性を評価した。

結果：上記測定法により各種 (I型, II型, III型, IV型及びV型) ホスホジエステラーゼ阻害活性 IC₅₀値を下記表に示す。

化合物	I C ₅₀ (μM)				
	IV型	I型	II型	III型	V型
実施例15	0.0338	20.8	50.3	58.9	41.2
実施例24	0.0419	51.8	21.5	98.3	9.7
実施例26	0.0234	30.0	56.2	84.9	27.3
実施例27	0.0213	25.6	15.5	>30	27.9
実施例29	0.0116	15.5	14.3	>30	24.6
実施例30	0.0099	10.5	10.9	31.2	8.66
実施例31	0.0043	>30	>30	>30	>30
実施例33	0.0143	35.4	17.7	>30	8.39
実施例35	0.0242	22.3	34.4	21.9	41.6
実施例38	0.0124	26.1	>30	>30	19.6
実施例39	0.0025	> 3	> 3	> 3	1.05
実施例40	0.0129	20.5	32.3	31.9	14.5
実施例43	0.0160	>30	>30	>30	4.79
実施例46	0.0389	>30	>30	>30	87.0
実施例49	0.0337	22.8	27.3	30.2	3.87
比較化合物A	0.250	>30	>30	>30	31.5

比較化合物A：国際公開第94/12499号実施例1

上記(1)及び(2)の結果より、本発明化合物(I)はIV型ホスホジエステラーゼに対する強力な阻害活性を有し、又、その選択性においても優れることが示された。

カラゲニン胸膜炎抑制率測定試験 (in vivo)

カラゲニン胸膜炎は、5～7週令のウイスター系雄性ラット胸腔内にエーテル麻酔下で経皮的に1% (w/v) カラゲニン-精製水を100μl投与することにより惹起した。

試験化合物はいずれも 0.5% メチルセルロースー精製水にて懸濁し、惹起 30 分前に経口投与した。このとき、対照群には溶媒（0.5% メチルセルロースー精製水）を同様にして投与した。

惹起 4 時間後に過麻酔により致死させ開腹後、胸腔内を 1 ml の生理食塩水で洗浄することにより浸潤白血球を回収した。回収液中の浸潤白血球数は、血球計数装置（Celltac α：日本光電）により測定した。

試験化合物による抑制率は、以下の計算式により算出した。

抑制率 =

$$\frac{\text{化合物投与群の浸潤白血球数} - \text{カラゲニン 非処置群の浸潤白血球数}}{\text{溶媒投与群の浸潤白血球数} - \text{カラゲニン 非処置群の浸潤白血球数}} \times 100$$

試験化合物を 30 mg/kg 経口投与した場合の抑制率を比較した。

結果：本試験法による測定の結果、本発明化合物（I）は 12.5%～62.2% のカラゲニン胸膜炎抑制率を示した。

上記ホスホジエステラーゼ阻害活性測定試験（in vitro）及びカラゲニン胸膜炎抑制率測定試験（in vivo）の結果、本発明化合物（I）は IV 型ホスホジエステラーゼに対する選択的に阻害活性を有し、かつ、経口投与による in vivo 試験においても良好な抑制効果を示すことが確認された。

本発明化合物又はその塩の一塩又は二塩以上を有効成分として含有する製剤は、通常の製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他添加剤を用いて調製される。

製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。これらの例としては、たとえば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スター、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが例示される。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮剤、吸入剤あるいは膀胱内注入等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人 1 日当たり 0.001 mg/kg 乃至 100 mg/kg 程度であり、これを一回で、

あるいは2～4回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、通常成人1回当たり、0.001mg/kg乃至10mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。また、吸入の場合は通常成人1回あたり、0.0001mg/kg乃至1mg/kgの範囲で1日1回乃至複数回投与され、塗布の場合は0.0001mg/kg乃至1mg/kgの範囲で1日1回乃至複数回投与される。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固定組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでも

よい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではなく、また前記一般式（I）に示される化合物、その塩、その水和物、その溶媒和物、その幾何並びに光学異性体、結晶多形の全てを包含するものである。

実施例及び参考例において、核磁気共鳴スペクトルは室温で 400 MHz で測定した。

参考例 1

3-（3-クロロベンゾイル）-2-メチルアミノピリジン（3.16 g, 13 mmol）の無水酢酸（40 mL）溶液を4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン-酢酸エチル）で精製して N- [3-（3-クロロベンゾイル）-2-ピリジル] -N-メチルアセトアミド（3.34 g, 90%）を得た。

質量分析値 (m/z) : 288 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.00 (3H, br), 3.05, 3.51 (3H, br \times 2), 7.20 - 8.00 (6H, m), 8.62 (1H, br)

参考例 1 と同様にして以下の参考例 2～22 の化合物を得た。

参考例 2

N-（3-ベンゾイル-2-ピリジル）-N-メチルアセトアミド

原料化合物：3-ベンゾイル-2-メチルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : 254 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.93 (3H, br), 3.05, 3.48 (3H, br \times 2), 7.2 - 7.9

(7 H, m), 8.63 (1 H, b r)。

参考例 3

N- [3- (3-メチルベンゾイル) -2-ピリジル] -N-メチルアセトアミド

原料化合物：3- (3-メチルベンゾイル) -2-メチルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : 268 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.93 (3 H, b r), 2.40 (3 H, s), 3.03, 3.47 (3 H, b r \times 2), 7.3-7.9 (6 H, m), 8.65 (1 H, b r)。

参考例 4

N-メチル-N- [3- (2-メチルベンゾイル) -2-ピリジル] アセトアミド

原料化合物：2-メチルアミノ-3- (2-メチルベンゾイル) ピリジン

質量分析値 (m/z) : 268 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.87 (3 H, s), 2.53 (3 H, s), 2.92, 3.35 (3 H, b r \times 2), 7.18-7.39 (5 H, m), 7.88 (1 H, b r), 8.60 (1 H, b r)。

参考例 5

N- [3- (3-メトキシベンゾイル) -2-ピリジル] -N-メチルアセトアミド

原料化合物：3- (3-メトキシベンゾイル) -2-メチルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : 284 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.97 (3 H, b r), 3.07, 3.48 (3 H, b r \times 2), 3.85 (3 H, s), 7.1-7.5 (5 H, m), 7.82 (1 H, b r), 8.63 (1 H, b r)。

参考例 6

N- [3- (4-クロロベンゾイル) -2-ピリジル] -N-メチルアセトア

ミド

原料化合物：3-(4-クロロベンゾイル)-2-メチルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : 288 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 2.03 (3H, br), 3.05, 3.51 (3H, br \times 2), 7.2-7.9 (6H, m), 8.61 (1H, br)。

参考例 7

N-[3-(3-プロモベンゾイル)-2-ピリジル]-N-メチルアセトアミド

原料化合物：3-(3-プロモベンゾイル)-2-メチルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : 332, 334 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.99 (3H, br), 3.05, 3.51 (3H, br \times 2), 7.2-8.1 (6H, m), 8.62 (1H, br)。

参考例 8

N-[3-(2, 3-ジクロロベンゾイル)-2-ピリジル]-N-メチルアセトアミド

原料化合物：3-(2, 3-ジクロロベンゾイル)-2-メチルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : 322 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.88 (3H, br), 2.96, 3.37 (3H, br \times 2), 7.2-7.7 (4H, m), 7.9-8.1 (1H, m), 8.6-8.8 (1H, m)。

参考例 9

N-[3-(3, 5-ジクロロベンゾイル)-2-ピリジル]-N-メチルアセトアミド

原料化合物：3-(3, 5-ジクロロベンゾイル)-2-メチルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : 322 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.80 - 2.10 (3H, m), 3.00 - 3.60 (3H, m), 7.20 - 8.00 (5H, m), 8.62 (1H, br)。

参考例 1 0

N-[3-(3-トリフルオロメチル)ベンゾイル-2-ピリジル]-N-メチルアセトアミド

原料化合物：3-(3-トリフルオロメチル)ベンゾイル-2-メチルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : 322 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.97 (3H, br), 3.03, 3.51 (3H, br × 2), 7.2 - 8.2 (6H, m), 8.63 (1H, br)。

参考例 1 1

N-[3-(3-シアノベンゾイル)-2-ピリジル]-N-メチルアセトアミド

原料化合物：3-(3-シアノベンゾイル)-2-メチルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : 279 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 2.04 (3H, br), 3.04, 3.55 (3H, br × 2), 7.2 - 8.2 (6H, m), 8.63 (1H, br)。

参考例 1 2

N-メチル-N-[3-(3-ニトロベンゾイル)-2-ピリジル]アセトアミド

原料化合物：2-メチルアミノ-3-(3-ニトロベンゾイル)ピリジン

質量分析値 (m/z) : 299 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 2.03 (3H, br), 3.09, 3.56 (3H, br × 2), 7.26 (1H, br), 7.68 (2H, br), 8.19 (1H, br), 8.42 (1H, br), 8.64 (2H, br)。

参考例 1 3

N- (3-ベンゾイル-2-ピリジル) -N-メチルプロピオニアミド

原料化合物：3-ベンゾイル-2-メチルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : 268 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 0.97 (3H, br), 2.12 (2H, br), 2.9-3.6 (3H, m), 7.2-7.9 (7H, m), 8.64 (1H, br)。

参考例 1 4

N- (3-ベンゾイル-2-ピリジル) -N-エチルアセトアミド

原料化合物：3-ベンゾイル-2-エチルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : 268 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.07, 1.39 (3H, br \times 2), 1.88, 2.06 (3H, br \times 2), 3.52, 4.00 (2H, br \times 2), 7.16-7.84 (7H, m), 8.58, 8.71 (1H, br \times 2)。

参考例 1 5

N- [3- (3-クロロベンゾイル) -2-ピリジル] -N-エチルアセトアミド

原料化合物：3- (3-クロロベンゾイル) -2-エチルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : 302 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.0-2.2 (6H, m), 3.51, 4.04 (2H, br \times 2), 7.2-8.0 (6H, m), 8.5-8.8 (1H, m)。

参考例 1 6

N- (3-ベンゾイル-2-ピリジル) -N-プロピルアセトアミド

原料化合物：3-ベンゾイル-2-プロピルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : 282 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 0.78, 0.98 (3H, br \times 2), 1.40-2.20 (7H, m), 3.41, 3.89 (2H, br \times 2), 7.20-7.90 (7H, m), 8.57, 8.68 (1H, br \times 2)。

参考例 17

N-(3-ベンゾイル-2-ピリジル)-N-イソプロピルアセトアミド

原料化合物：3-ベンゾイル-2-イソプロピルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : 282 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 0.80-2.25 (9H, m), 4.25, 4.70 (1H, br \times 2), 7.20-8.00 (7H, m), 8.60-8.80 (1H, br)。

参考例 18

N-(3-ベンゾイル-2-ピリジル)-N-シクロプロピルアセトアミド

原料化合物：3-ベンゾイル-2-シクロプロピルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : 280 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 0.80 (2H, m), 0.94 (2H, m), 2.19 (3H, s), 3.05-3.10 (1H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.45 (2H, t, J=7.3Hz), 7.59 (1H, t, J=7.3Hz), 7.68-7.69 (1H, m), 7.81 (2H, d, J=7.3Hz), 8.64 (1H, dd, J=4.8, 1.8Hz)。

参考例 19

N-(3-ベンゾイル-2-ピリジル)-N-シクロブチルアセトアミド

原料化合物：3-ベンゾイル-2-シクロブチルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : 294 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.57-2.26 (9H, m), 4.44-4.51 (1H, m), 7.33-7.95 (7H, m), 8.73 (1H, br)。

参考例 20

N-(3-ベンゾイル-2-ピリジル)-N-フェニルアセトアミド

原料化合物：3-ベンゾイル-2-フェニルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : 316 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.92 (3H, br), 7.20-7.60 (10H, m), 7.68 (1H, d, J=7.3, 1.8 Hz), 8.54 (1H, br)。

参考例 2 1

N- [3- (3-ニトロベンゾイル) -2-ピリジル] -N- (4-フェニルブチル) アセトアミド

原料化合物：3- (3-ニトロベンゾイル) -2- (4-フェニルブチル) アミノピリジン

質量分析値 (m/z) : 417 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.4-2.2 (7H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 3.42, 4.05 (2H, br×2), 7.0-8.8 (12H, m)。

参考例 2 2

N- (3-ベンゾイル-2-ピリジル) -N- (2-ピリジルメチル) アセトアミド

原料化合物：3-ベンゾイル-2- [(2-ピリジルメチル) アミノ] ピリジン

質量分析値 (m/z) : 331 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.88, 2.04 (3H, br×2), 4.86, 5.29 (2H, br×2), 6.88-8.17 (11H, m), 8.54-8.70 (1H, m)。

参考例 2 3

ナトリウム (1.4 g, 6.0 mmol) のメタノール (50 ml) 溶液にエチル3- (3-プロモフェニル) -4-シアノ-3-ブテノエート (15 g, 5.0 mmol) 及び28%エチルアミン-メタノール溶液 (20 ml) を加え、室温で一夜放置した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを滤去し、減圧濃縮した。残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し
6-アミノ-4-（3-プロモフェニル）-1-エチル-2（1H）-ピリドン
(5.72 g, 38%)を得た。

質量分析値 (m/z) : 292, 294 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.14 (3H, t, J=6.7 Hz), 3.98 (2H, q, J=6.7 Hz),
5.64 (1H, d, J=1.8 Hz), 5.73 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.61 (1H, s), 7.40 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.55 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.60 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.68 (1H, d, J=1.8 Hz)

参考例23と同様にして以下の参考例24～27の化合物を得た。

参考例24

6-アミノ-4-（3-クロロフェニル）-1-エチル-2（1H）-ピリドン

原料化合物：エチル 3-（3-クロロフェニル）-4-シアノ-3-ブテノエート及びエチルアミン

質量分析値 (m/z) : 248 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.15 (3H, t, J=6.7 Hz), 4.00 (2H, q, J=6.7 Hz),
5.66 (1H, d, J=1.8 Hz), 5.75 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.62 (2H, s), 7.47-7.55 (4H, m)。

参考例25

6-アミノ-4-（3-クロロフェニル）-1-メチル-2（1H）-ピリドン

原料化合物：エチル 3-（3-クロロフェニル）-4-シアノ-3-ブテノエート及びメチルアミン

質量分析値 (m/z) : 234 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 3.35 (3H, s), 5.72 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 5.80 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.62 (2H, s), 7.4-7.6 (4H, m)。

参考例 2 6

6-アミノ-4-(3-プロモフェニル)-1-プロピル-2(1H)-ピリドン

原料化合物：エチル 3-(3-プロモフェニル)-4-シアノ-3-ブテノエート及びプロピルアミン

質量分析値 (m/z) : 306, 308 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 0.91 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.5-1.6 (2H, m), 3.88 (2H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 5.65 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 5.74 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.60 (2H, s), 7.3-7.7 (4H, m)。

参考例 2 7

6-アミノ-4-(3-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-2(1H)-ピリドン

原料化合物：エチル 3-(3-クロロフェニル)-4-シアノ-3-ブテノエート及びシクロプロピルアミン

質量分析値 (m/z) : 260 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 0.67-0.76 (2H, m), 1.16-1.21 (2H, m), 2.53-2.57 (1H, m), 5.61 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 5.68 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.59 (2H, s), 7.46-7.54 (4H, m)。

参考例 1 と同様にして以下の参考例 2 8 の化合物を得た。

参考例 2 8

N-[3-(3-プロモベンゾイル)-2-ピリジル]-N-エチルアセトアミド

原料化合物：3-(3-プロモベンゾイル)-2-エチルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : 346, 348 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDC₁₃, TMS内部標準)

δ : 1.07, 1.39 (3H, br \times 2), 1.89, 2.09 (3H, br \times 2), 3.50, 4.03 (2H, br \times 2), 7.10-8.05 (6H, m), 8.59, 8.73 (1H, br \times 2)。

参考例23と同様にして以下の参考例29の化合物を得た。

参考例29

6-アミノ-1-エチル-4-フェニル-2 (1H)-ピリドン

原料化合物：エチル 4-シアノ-3-フェニル-3-ブテノエート, エチルアミン

質量分析値 (m/z) : 214 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.15 (3H, t, J=7.0 Hz), 4.00 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.68 (1H, d, J=2.1 Hz), 5.74 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.58 (2H, s), 7.35-7.60 (5H, m)。

参考例30

3-シクロヘキシカルボニル-2-エチルアミノピリジン1.5 gの無水酢酸20m1溶液を4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン-酢酸エチル) で精製してN-(3-シクロヘキシカルボニル-2-ピリジル)-N-エチルアセトアミド1.1 gを得た。

質量分析値 (m/z) : FAB-MS 275 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (CDC₁₃, TMS内部標準)

δ : 1.10-1.50 (8H, m), 1.65-2.00 (8H, m), 2.22 (1H, br), 2.94 (1H, br), 3.40-4.15 (2H, br), 7.39 (1H, br), 7.90 (1H, dd, J=7.3 Hz, 1.8 Hz), 8.64 (1H, br)

参考例30と同様にして以下の参考例31及び32の化合物を得た。

参考例31

N-(3-シクロペンチルカルボニル-2-ピリジル)-N-エチルアセトアミド

原料化合物：3-シクロヘキシルカルボニル-2-エチルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : FAB-MS 261 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.12, 1.31 (3H, br × 2), 1.55-2.25 (11H, m), 3.43 (1H, m), 3.50-4.10 (2H, m), 7.28, 7.39 (1H, br × 2), 7.93 (1H, m), 8.52, 8.63 (1H, br × 2)

参考例 3 2

N-[3-(1-アダマンチルカルボニル)-2-ピリジル]-N-エチルアセトアミド

原料化合物：3-(1-アダマンチルカルボニル)-2-エチルアミノピリジン

質量分析値 (m/z) : FAB-MS 327 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.15, 1.26 (3H, br × 2), 1.64-2.05 (15H, m), 3.66, 3.84 (2H, br × 2), 7.32 (1H, br), 7.61 (1H, br), 8.56 (1H, br)

参考例 3 3

ナトリウム 1.0 g のメタノール 40mL 溶液にエチル 3-シクロヘキシル-4-シアノ-3-ブテノエート 8.2 g 及び 28% エチルアミン-メタノール溶液 15mL を加え、室温で一夜放置した。反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルで洗浄し 6-アミノ-4-シクロヘキシル-1-エチル-2 (1H)-ピリドン 5.4 g を得た。

質量分析値 (m/z) : FAB-MS 221 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.15-1.40 (8H, m), 1.70-1.85 (5H, m), 2.18 (1H, m), 4.08 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.25 (2H, s), 5.38 (1H, d, J = 1.8 Hz), 5.86 (1H, d, J = 1.8 Hz)

参考例 3 4

アルゴン下、-78°Cに冷却したジイソプロピルアミン (9.61 g, 95.0 mmol) のエーテル (150 ml) 溶液に 1.69 M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (53 ml, 90.0 mmol) を滴下した。15分攪拌した後、酢酸 *tert*-ブチル (10.5 g, 90.5 mmol) のエーテル (20 ml) 溶液をゆっくり滴下した。30分攪拌した後 3-ベンゾイル-2-ピバロイルアシノピリジン (12.0 g, 42.6 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を滴下した。30分攪拌した後、室温まで昇温し、5時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを滤去後、減圧濃縮し、2-ピバロイルアミノ- β -ヒドロキシ- β -フェニル-3-ピリジンプロパン酸 *tert*-ブチル (16.9 g, 100%) を得た。

質量分析値 (m/z) : FAB-MS 399 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.02 (9H, s), 2.91 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 6.19 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J = 7.8, 4.9$ Hz), 7.23 - 7.56 (5H, m), 7.55 (1H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 8.51 - 8.52 (1H, m), 9.68 (1H, br)

参考例 3 5

2-ピバロイルアミノ- β -ヒドロキシ- β -フェニル-3-ピリジンプロパン酸 *tert*-ブチル (2.09 g, 5.25 mmol) を 3 規定塩酸水 (10 ml) とジオキサン (10 ml) の混合溶媒に溶解し、3日間加熱還流した。昇温まで冷却した後、水を加え飽和重曹水で中和した。反応溶液を滤過し得られた結晶をよく水で洗浄した後、アセトニトリルから再結晶し、4-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン (600 mg, 51%) を得た。

200°C以上で昇華 CH₃ CN

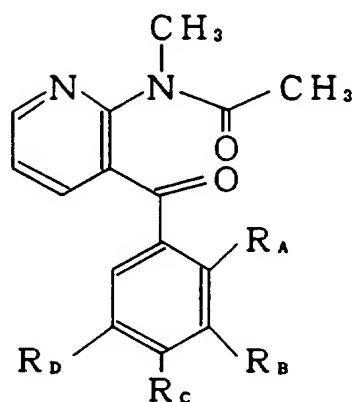
元素分析値 (C₁₄H₁₀N₂O として)

C (%) H (%) N (%)

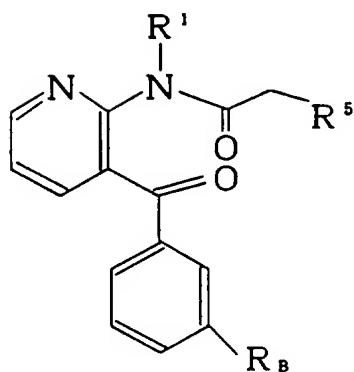
理論値 75.66 4.54 12.60

実験値 75.68 4.65 12.70

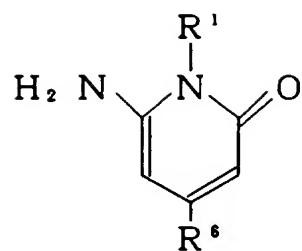
以下の表に、参考例1乃至33で得られた化合物の化学構造式を示す。



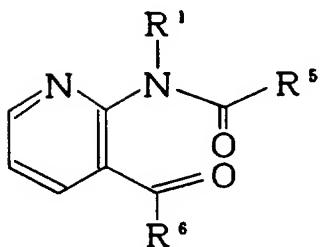
参考例 番号	R _A	R _B	R _C	R _D
1	H	C1	H	H
2	H	H	H	H
3	H	-CH ₃	H	H
4	-CH ₃	H	H	H
5	H	-OCH ₃	H	H
6	H	H	C1	H
7	H	Br	H	H
8	C1	C1	H	H
9	H	C1	H	C1
10	H	-CF ₃	H	H
11	H	-CN	H	H
12	H	-NO ₂	H	H



参考例 番号	R ¹	R ⁵	R _B
1 3	-CH ₃	-CH ₃	H
1 4	-CH ₂ CH ₃	H	H
1 5	-CH ₂ CH ₃	H	C1
1 6	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H
1 7	-CH(CH ₃) ₂	H	H
1 8	—	H	H
1 9	—	H	H
2 0	—	H	H
2 1	- (CH ₂) ₄ —	H	-NO ₂
2 2	-CH ₂ —	H	H
2 8	-CH ₂ CH ₃	H	Br



参考例 番号	R ¹	R ⁶
2 3	-CH ₂ CH ₃	Br
2 4	-CH ₂ CH ₃	Cl
2 5	-CH ₃	Cl
2 6	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	Br
2 7		Cl
2 9	-CH ₂ CH ₃	
3 3	-CH ₂ CH ₃	



参考例 番号	R ¹	R ⁵	R ⁶
3 0	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	
3 1	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	
3 2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	

実施例 1

N-[3-(3-クロロベンジル)-2-ピリジル]-N-メチルアセトアミド(1.40 g, 5 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に氷冷下においてカリウムtert-ブトキシド(623 mg, 5 mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル)で精製して、4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(709 mg, 54%)を得た。

融点 168-170°C (AcOEt-iPr₂O)

元素分析値 (C₁₅H₁₁N₂OClとして)

C(%) H(%) N(%) Cl(%) :

理論値	66.55	4.10	10.35	13.10
実験値	66.60	4.03	10.37	13.12

実施例1と同様にして以下の実施例2～22の化合物を得た。

実施例2

1-メチル-4-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

原料化合物: N-メチル-N-(3-ベンゾイル-2-ピリジル)アセトアミド

融点 133-135°C (iPr₂O)

元素分析値 (C₁₅H₁₂N₂Oとして)

C (%)	H (%)	N (%)
-------	-------	-------

理論値	76.25	5.12	11.86
-----	-------	------	-------

実験値	76.26	5.23	11.85
-----	-------	------	-------

実施例3

1-メチル-4-(3-メチルフェニル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

原料化合物: N-メチル-N-[3-(3-ベンゾイル)-2-ピリジル]アセトアミド

融点 141-143°C (AcEt-iPr₂O)

元素分析値 (C₁₆H₁₄N₂Oとして)

C (%)	H (%)	N (%)
-------	-------	-------

理論値	76.78	5.64	11.19
-----	-------	------	-------

実験値	76.95	5.65	11.20
-----	-------	------	-------

実施例4

1-メチル-4-(2-メチルフェニル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

原料化合物: N-メチル-N-[3-(2-メチルベンゾイル)-2-ピリジル]アセトアミド

融点 128-129°C (iPr₂O)

元素分析値 (C₁₆H₁₄N₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	76.78	5.64	11.19
実験値	76.75	5.59	11.18

実施例 5

4-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

原料化合物: N-[3-(3-メトキシベンゾイル)-2-ピリジル]-N-メチルアセトアミド

融点 157-158°C (AcEt-iPr₂O)

元素分析値 (C₁₆H₁₄N₂O₂として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.17	5.30	10.52
実験値	72.03	5.32	10.46

実施例 6

4-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

原料化合物: N-[3-(4-クロロベンゾイル)-2-ピリジル]-N-メチルアセトアミド

融点 149-150°C (AcEt-iPr₂O)

元素分析値 (C₁₅H₁₁N₂OClとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	66.55	4.10	10.35	13.10
実験値	66.59	4.02	10.33	12.98

実施例 7

4-(3-プロモフェニル)-1-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

原料化合物: N-[3-(3-プロモベンゾイル)-2-ピリジル]-N-メチルアセトアミド

融点 158-159°C (AcEt)

元素分析値 (C₁₅H₁₁N₂OBrとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
理論値	57.16	3.52	8.89	25.35
実験値	57.18	3.54	8.94	25.18

実施例 8

4-(2,3-ジクロロフェニル)-1-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

原料化合物: N-[3-(2,3-ジクロロベンゾイル)-2-ピリジル]-N-メチルアセトアミド

融点 192-193°C (AcEt-iPr₂O)

元素分析値 (C₁₅H₁₀N₂OCl₂として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	59.04	3.30	9.18	23.24
実験値	58.94	3.20	9.24	22.97

実施例 9

4-(3,5-ジクロロフェニル)-1-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

原料化合物: N-[3-(3,5-ジクロロベンゾイル)-2-ピリジル]-N-メチルアセトアミド

融点 227-228°C (AcEt)

元素分析値 (C₁₅H₁₀N₂OCl₂として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	59.04	3.30	9.18	23.24
実験値	59.07	3.19	9.18	23.16

実施例 10

4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

原料化合物 : N- [3- (3-トリフルオロベンゾイル) -2-ピリジル] -N-メチルアセトアミド

融点 166-168°C (AcEt-iPr₂O)

元素分析値 (C₁₆H₁₁N₂O₃として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	63.16	3.64	9.21	18.73
実験値	63.18	3.64	9.21	18.63

実施例 1-1

4- (3-シアノフェニル) -1-メチル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

原料化合物 : N- [3- (3-シアノベンゾイル) -2-ピリジル] -N-メチルアセトアミド

融点 260-262°C (CHCl₃-AcEt)

元素分析値 (C₁₆H₁₁N₃Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	73.55	4.24	16.08
実験値	73.59	4.27	16.07

実施例 1-2

1-メチル-4- (3-ニトロフェニル) -1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

原料化合物 : N-メチル-N- [3- (3-ニトロベンゾイル) -2-ピリジル] アセトアミド

融点 233-234°C (AcEt)

元素分析値 (C₁₆H₁₁N₃O₃として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	64.05	3.94	14.94
実験値	63.78	3.83	14.89

実施例 1-3

1, 3-ジメチル-4-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン
 原料化合物: N-(3-ベンゾイル-2-ピリジル)-N-メチルプロピオニアミド

融点 145-147°C (iPr₂O)

元素分析値 (C₁₈H₁₄N₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	76.78	5.64	11.19
実験値	76.91	5.65	11.24

実施例 1 4

1-エチル-4-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン
 原料化合物: N-(3-ベンゾイル-2-ピリジル)-N-エチルアセトアミド
 融点 100-101°C (iPr₂O)

元素分析値 (C₁₈H₁₄N₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	76.78	5.64	11.19
実験値	76.74	5.64	11.15

実施例 1 5

4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン

原料化合物: N-[3-(3-クロロベンゾイル)-2-ピリジル]-N-エチルアセトアミド

融点 99-100°C (iPr₂O-hexane)

元素分析値 (C₁₈H₁₃N₂OClとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	67.49	4.60	9.84	12.45
実験値	67.41	4.55	9.87	12.60

実施例 1 6

4-フェニル-1-プロピル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン

原料化合物 : N- (3-ベンゾイル-2-ピリジル) -N-プロピルアセトアミド

融点 99.0 - 99.5°C (iPr₂O)

元素分析値 (C₁₇H₁₆N₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	77.25	6.10	10.60
実験値	77.32	6.15	10.60

実施例 17

1-イソプロピル-4-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン
原料化合物 : N- (3-ベンゾイル-2-ピリジル) -N-イソプロピルアセトアミド

融点 110.5 - 111.0°C (iPr₂O-hexane)

元素分析値 (C₁₇H₁₆N₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	77.25	6.10	10.60
実験値	77.32	6.14	10.62

実施例 18

1-シクロプロピル-4-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン

原料化合物 : N- (3-ベンゾイル-2-ピリジル) -N-シクロプロピルアセトアミド

融点 128 - 129°C (iPr₂O-AcOEt)

元素分析値 (C₁₇H₁₄N₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	77.84	5.38	10.68
実験値	77.82	5.44	10.70

実施例 19

1-シクロブチル-4-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン

原料化合物 : N- (3-ベンゾイル-2-ピリジル) -N-シクロプロピルアセトアミド

融点 136-138°C (AcEt)

元素分析値 (C₁₈H₁₆N₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	78.24	5.84	10.14
実験値	78.15	5.88	10.11

実施例 20

1, 4-ジフェニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン

原料化合物 : N- (3-ベンゾイル-2-ピリジル) -N-フェニルアセトアミド

融点 210-212°C (AcEt)

元素分析値 (C₂₀H₁₄N₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	80.52	4.73	9.39
実験値	80.57	4.68	9.31

実施例 21

4- (3-ニトロフェニル) -1- (4-フェニルブチル) -1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン

原料化合物 : N- [3- (3-ニトロベンゾイル) -2-ピリジル] -N- (4-フェニルブチル) アセトアミド

融点 86-88°C (Et₂O-iPr₂O)

元素分析値 (C₂₄H₂₁N₃O₃として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.17	5.30	10.52
実験値	71.89	5.26	10.41

実施例 22

4-フェニル-1- (2-ピリジルメチル) -1, 8-ナフチリジン-2 (1

H) - オン

原料化合物 : N- (3-ベンゾイル-2-ピリジル) - N- (2-ピリジルメチル) アセトアミド

融点 110-112°C (i Pr₂O)

元素分析値 (C₂₀H₁₅N₃Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
--	-------	-------	-------

理論値	76.66	4.82	13.41
-----	-------	------	-------

実験値	76.88	4.88	13.33
-----	-------	------	-------

実施例 2 3

実施例 1 2 で得た 1-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,8-ナフチリジン-2 (1H) - オン (0.95 g, 3.4 mmol), メタノール (20 ml) 及び塩化アンモニウム (3.6 g, 67 mmol) の水 (20 ml) 溶液の混合物に氷冷下で亜鉛 (4.4 g, 67 mmol) を加え、氷冷下で 4 時間攪拌して、更に室温下で 3 時間攪拌した。不溶物を濾去後減圧濃縮し、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン-酢酸エチル) で精製して、4-(3-アミノフェニル)-1-メチル-1,8-ナフチリジン-2 (1H) オン (693 mg, 82%) を得た。

融点 154-156°C (AcEt)

元素分析値 (C₁₅H₁₃N₃Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
--	-------	-------	-------

理論値	71.70	5.21	16.72
-----	-------	------	-------

実験値	71.80	5.26	16.61
-----	-------	------	-------

実施例 2 4

五酸化二リン (10.5 g) 及びリン酸 (5 ml) の混合物を 140°C で透明になるまで攪拌した。この溶液に 6-アミノ-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2 (1H) - ピリドン (2.34 g, 10 mmol) 及びアセチルアセトン (1.05 ml, 10 mmol) を加え 140°C で 3 時間攪拌した。反応液を氷

水に注ぎ 1 N-水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン-酢酸エチル）で精製して、4-(3-クロロフェニル)-1,5,7-トリメチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(2.11g, 71%)を得た。

融点 161-162°C (AcOEt-iPr₂O)

元素分析値 (C₁₇H₁₅N₂OClとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	68.34	5.06	9.38	11.87
実験値	68.34	5.01	9.46	11.75

実施例24と同様にして以下の実施例25乃至30, 32乃至35の化合物を得た。

実施例25

1, 5, 6, 7-テトラメチル-4-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

原料化合物：6-アミノ-1-メチル-4-フェニル-2(1H)-ピリドン及び3-メチル-2, 4-ペンタンジオン

融点 151-153°C (AcOEt-iPr₂O)

元素分析値 (C₁₈H₁₈N₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	77.67	6.52	10.06
実験値	77.55	6.53	9.99

実施例26

7-エチル-1, 5-ジメチル-4-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

原料化合物：6-アミノ-1-メチル-4-フェニル-2(1H)-ピリドン及び2, 4-ヘキサンジオン

融点 88-88.5°C (iPr₂O-hexane)

元素分析値 (C₁₈H₁₈N₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	77.67	6.52	10.06
実験値	77.67	6.54	10.05

実施例 27

4-(3-クロロフェニル)-7-エチル-1,5-ジメチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

原料化合物: 6-アミノ-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2(1H)-ピリドン及び2,4-ヘキサンジオン

融点 111-112.5°C (iPr₂O)

元素分析値 (C₁₈H₁₇N₂O C 1として)

	C (%)	H (%)	N (%)	C 1 (%)
理論値	69.12	5.48	8.96	11.33
実験値	69.27	5.47	9.09	11.44

実施例 28

5,7-ジエチル-1-メチル-4-フェニル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

原料化合物: 6-アミノ-1-メチル-4-フェニル-2(1H)-ピリドン及び3,5-ヘプタンジオン

融点 68-69°C (iPr₂O-hexane)

元素分析値 (C₁₉H₂₀N₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	78.05	6.89	9.58
実験値	78.17	6.98	9.62

実施例 29

4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-5,7-ジメチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

原料化合物: 6-アミノ-4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-2(1H)

－ピリドン及びアセチルアセトン

融点 93-94°C (i Pr₂O)

元素分析値 (C₁₈H₁₇N₂O₂C₁として)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	69.12	5.48	8.96	11.33
実験値	68.99	5.38	8.89	11.13

実施例 3 0

4-(3-ブロモフェニル)-1-エチル-5, 7-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

原料化合物：6-アミノ-4-(3-ブロモフェニル)-1-エチル-2 (1H)-ピリドン及びアセチルアセトン

融点 135-137°C (i Pr₂O)

元素分析値 (C₁₈H₁₇N₂OBrとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
理論値	60.52	4.80	7.84	22.37
実験値	60.58	4.77	7.83	22.18

実施例 3 1

五酸化二リン (10.4 g) 及びリン酸 (5 ml) の混合物を 140°C で透明になるまで攪拌した。この溶液に 6-アミノ-4-(3-ブロモフェニル)-1-エチル-2 (1H)-ピリドン (2.5 g, 8.5 mmol) 及び 2, 4-ヘキサンジオン (1.1 ml) を加え 140°C で 3 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ 1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン-酢酸エチル) で精製し 4-(3-ブロモフェニル)-1, 7-ジエチル-5-メチル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) オン (2.3 g, 73%) を得た。

融点 107-108.5°C (i Pr₂O)

元素分析値 (C₁₈H₁₇N₂OBrとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
理論値	61.47	5.16	7.55	21.52
実験値	61.40	5.14	7.49	21.74

実施例 3 2

4-(3-ブロモフェニル)-5,7-ジメチル-1-プロピル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

原料化合物：6-アミノ-4-(3-ブロモフェニル)-1-プロピル-2(1H)-ピリドン及びアセチルアセトン

融点 121-122°C (iPr₂O-hexane)

元素分析値 (C₁₉H₁₉N₂OBr として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
理論値	61.47	5.16	7.55	21.52
実験値	61.54	5.09	7.52	21.27

実施例 3 3

4-(3-ブロモフェニル)-7-エチル-5-メチル-1-プロピル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

原料化合物：6-アミノ-4-(3-ブロモフェニル)-1-プロピル-2(1H)-ピリドン及び2,4-ヘキサンジオン

融点 107-108°C (iPr₂O-hexane)

元素分析値 (C₂₀H₂₁N₂OBr として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
理論値	62.35	5.49	7.27	20.74
実験値	62.35	5.48	7.28	20.61

実施例 3 4

4-(3-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-5,7-ジメチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

原料化合物：6-アミノ-4-(3-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-2(1H)-ピリドン及びアセチルアセトン

融点 110-112°C (i Pr₂O)

元素分析値 (C₁₈H₁₇N₂O₂C1として)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	70.26	5.28	8.62	10.91
実験値	70.25	5.20	8.58	10.86

実施例 3 5

4-(3-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-7-エチル-5-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

原料化合物: 6-アミノ-4-(3-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-2(1H)-ピリドン及び2,4-ヘキサンジオン

融点 126-128°C (hexane)

元素分析値 (C₂₀H₁₉N₂O₂C1として)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	70.90	5.65	8.27	10.46
実験値	70.86	5.63	8.26	10.43

実施例 3 6

4-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(1.3 g, 4.9 mmol)のジクロロメタン(30 ml)溶液に-35°Cで三臭化ほう素の1M-ジクロロメタン溶液(25 ml, 25 mmol)を加え、室温まで徐々に昇温し室温で2時間攪拌した。反応液に-60°Cにてメタノール(10 ml)を加え室温まで徐々に昇温し室温で30分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にメタノール(30 ml)を加え減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル)で精製し4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(0.29 g, 23%)を得た。

融点 260-261°C (MeOH)

元素分析値 (C₁₆H₁₇N₂O₂として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	71.42	4.79	11.10
実験値	71.34	4.85	11.16

実施例 1 と同様にして以下の実施例 3 7 の化合物を得た。

実施例 3 7

4 - (3 - プロモフェニル) - 1 - エチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

原料化合物 : N - [3 - (3 - プロモベンゾイル) - 2 - ピリジル] - N - エチルアセトアミド

融点 104 - 106°C (i Pr₂O)

元素分析値 (C₁₆H₁₃N₂OBr として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
理論値	58.38	3.98	8.51	24.27
実験値	58.33	3.85	8.46	24.32

実施例 3 1 と同様にして以下の実施例 3 8 乃至 4 0 の化合物を得た。

実施例 3 8

1 - エチル - 5, 7 - ジメチル - 4 - フェニル - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

原料化合物 : 6 - アミノ - 1 - エチル - 4 - フェニル - 2 (1 H) - ピリドン, 2, 4 - ペンタンジオン

融点 113 - 114°C (i Pr₂O - hexane)

元素分析値 (C₁₈H₁₅N₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	77.67	6.52	10.06
実験値	77.93	6.54	9.93

実施例 3 9

4 - (3 - クロロフェニル) - 1, 7 - ジエチル - 5 - メチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

原料化合物：6-アミノ-4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-2(1H)-ピリドン

融点 88-90°C (hexane)

元素分析値 (C₁₇H₁₉N₂OClとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	69.83	5.86	8.57	10.85
実験値	69.44	5.85	8.46	11.09

実施例40

1, 7-ジエチル-5-メチル-4-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

原料化合物：6-アミノ-1-エチル-4-フェニル-2(1H)-ピリドン,
2, 4-ヘキサンジオン

融点 97-98°C (iPr₂O-hexane)

元素分析値 (C₁₈H₂₀N₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	78.05	6.89	9.58
実験値	78.02	6.88	9.45

実施例41

4-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン (1.01g, 4.55 mmol) のジオキサン (100ml) 溶液に水素化ナトリウム (210mg, 6.0% dispersion) を加え 110°Cで 30 分攪拌した。室温まで冷却した後プロバルギルプロミド (650mg, 5.46mmol) 及びリチウムプロミド (830mg, 9.55mmol) を加え 2 日間加熱還流した。室温まで冷却した後、飽和食塩水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後溶媒を減圧下留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製しさらにジイソプロピルエーテルより再結晶して 4-フェニル-1-プロバルギル-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン (107mg, 9%) を得た。

融点 127-129°C (iPr₂O)

元素分析値 (C₁₇H₁₂N₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	78.44	4.65	10.76
実験値	78.66	4.60	10.78

実施例4 1と同様にして以下の実施例4 2の化合物を得た。

実施例4 2

1-シアノメチル-4-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン
原料化合物: 4-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

融点 148-150°C (AcEt-iPr₂O)

元素分析値 (C₁₆H₁₁N₃Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	73.55	4.24	16.08
実験値	73.61	4.26	16.09

実施例4 3

4-(3-クロロフェニル)-7-エチル-1, 5-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン (900mg, 2.88mmol) のジクロロメタン (20ml) 溶液に五硫化二リン (740mg, 3.33mmol) を加え3日間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後溶媒を減圧下留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン) で精製した後、ヘキサン-ジイソプロピルエーテルの混合溶媒から再結晶して4-(3-クロロフェニル)-7-エチル-1, 5-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-チオン (368mg, 39%)を得た。

融点 131-133°C (iPr₂O)

元素分析値 (C₁₈H₁₇N₂SClとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	65.74	5.21	8.52	9.75	10.78

実験値	6 5. 7 0	5. 2 2	8. 4 6	1 0. 0 7	1 0. 8 7
-----	----------	--------	--------	----------	----------

実施例 4 3 と同様にして以下の実施例 4 4 の化合物を得た。

実施例 4 4

1-エチル-5, 7-ジメチル-4-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2
(1 H)-チオン

原料化合物：1-エチル-5, 7-ジメチル-4-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オノン

融点 148-149°C (hexane)

元素分析値 (C₁₈H₁₈N₂Sとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	73.43	6.16	9.51	10.89
実験値	73.52	6.16	9.46	11.16

実施例 4 5

N-(3-シクロヘキシルカルボニル-2-ピリジル)-N-エチルアセトアミド6.4 gのテトラヒドロフラン70m1溶液に氷冷下90%カリウムtert-ブトキシド2.9 gを加え、室温で30分攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン-酢酸エチル)で精製して、4-シクロヘキシル-1-エチル-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オノン4.5 gを得た。

融点 88-89°C (ヘキサン)

元素分析値 (C₂₀H₂₀N₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.97	7.86	10.93
実験値	74.84	7.87	10.93

実施例 4 6

4-シクロヘキシル-1-エチル-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オノン (641mg) のメタノール (10m1) 溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液

(2 m l) を加え、減圧濃縮した。残渣をイソプロパノール-ジイソプロピルエーテルで粉末化し4-シクロヘキシル-1-エチル-1, 8-ナフチリジン-2(1 H)-オノン0.45塩酸塩0.25水和物(100mg)を得た。

元素分析値 (C₁₆H₂₀N₂O · 0.45HCl · 0.25H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	69.31	7.62	10.10	5.75
実験値	69.05	7.71	10.20	5.55

質量分析値(m/z) : 256 (M⁺)

実施例45と同様にして以下の実施例47、実施例48の化合物を得た。

実施例47

4-シクロヘキシル-1-エチル-1, 8-ナフチリジン-2(1 H)-オノン
原料化合物: N-(3-シクロヘキシルカルボニル-2-ピリジル)-N-エチルアセトアミド

融点 54-55°C (iPr₂O-hexane)

元素分析値 (C₁₆H₁₈N₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.35	7.49	11.56
実験値	74.33	7.54	11.54

実施例48

4-(1-アダマンチル)-1-エチル-1, 8-ナフチリジン-2(1 H)-オノン

原料化合物: N-[3-(1-アダマンチルカルボニル)-2-ピリジル]-N-エチルアセトアミド

融点 173-175°C (iPr₂O-hexane)

元素分析値 (C₂₀H₂₄N₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	77.89	7.84	9.08
実験値	78.11	7.95	9.04

実施例 4 9

五酸化二リン 5.0 g 及びリン酸 2.5 ml の混合物を 140°C で透明になるまで攪拌した。この溶液に 6-アミノ-4-シクロヘキシル-1-エチル-2 (1 H)-ピリドン 1.1 g 及び 2, 4-ヘキサンジオン 0.6 ml を加え 140°C で 3 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ 1 N-水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾去し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン-酢酸エチル) で精製し 4-シクロヘキシル-1, 7-ジエチル-5-メチル-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン 1.2 g を得た。

融点 79-80°C (ヘキサン)

元素分析値 (C₁₈H₂₆N₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	76.47	8.78	9.39
実験値	76.60	8.99	9.35

実施例 4 9 と同様にして以下の実施例 5 0 の化合物を得た。

実施例 5 0

4-シクロヘキシル-1-エチル-5, 7-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

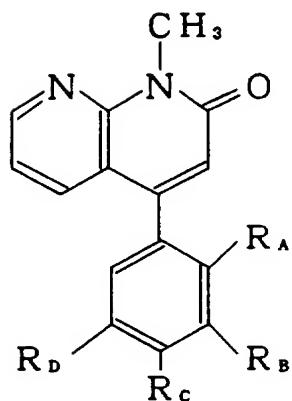
原料化合物：6-アミノ-4-シクロヘキシル-1-エチル-2 (1 H)-ピリドン, 2, 4-ペンタンジオン

融点 117-118°C (hexane)

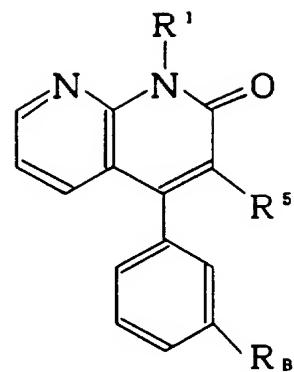
元素分析値 (C₁₈H₂₄N₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	76.02	8.51	9.85
実験値	76.12	8.65	9.81

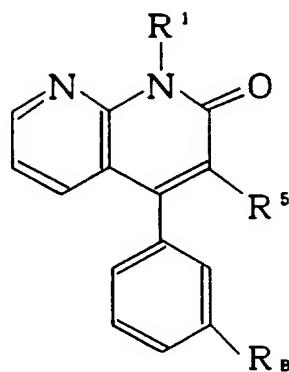
以下の表に、実施例 1 乃至 5 0 で得られた化合物の化学構造式を示す。



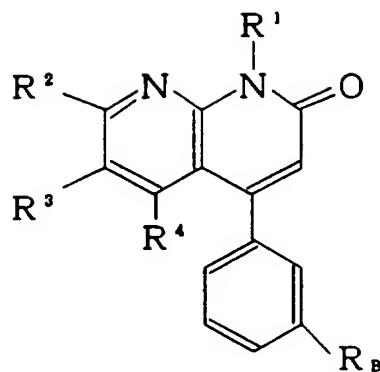
実施例 番号	R _A	R _B	R _C	R _D
1	H	C1	H	H
2	H	H	H	H
3	H	-CH ₃	H	H
4	-CH ₃	H	H	H
5	H	-OCH ₃	H	H
6	H	H	C1	H
7	H	Br	H	H
8	C1	C1	H	H
9	H	C1	H	C1
10	H	-CF ₃	H	H
36	H	-OH	H	H



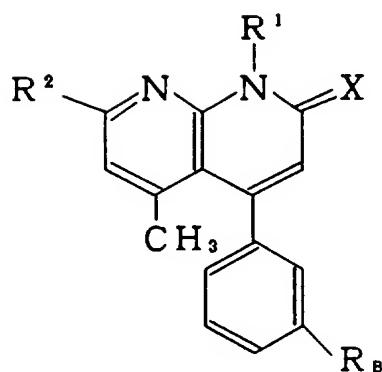
実施例 番号	R ¹	R ⁵	R _B
1 1	-CH ₃	H	-CN
1 2	-CH ₃	H	-NO ₂
1 3	-CH ₃	-CH ₃	H
1 4	-CH ₂ CH ₃	H	H
1 5	-CH ₂ CH ₃	H	Cl
1 6	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H
1 7	-CH(CH ₃) ₂	H	H
1 8		H	H
1 9		H	H
2 0		H	H
2 1	- (CH ₂) ₄ -	H	-NO ₂



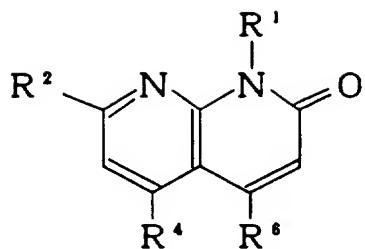
実施例 番号	R¹	R⁵	R⁸
22	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$	H	H
23	$-\text{CH}_3$	H	$-\text{NH}_2$
37	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	Br
41	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	H	H
42	$-\text{CH}_2\text{CN}$	H	H

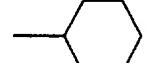
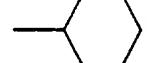
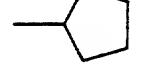
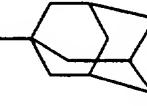
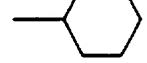
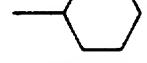


実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ₈
2 4	-CH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃	Cl
2 5	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H
2 6	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	-CH ₃	H
2 7	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	-CH ₃	Cl
2 8	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ CH ₃	H
2 9	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃	Cl
3 0	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃	Br

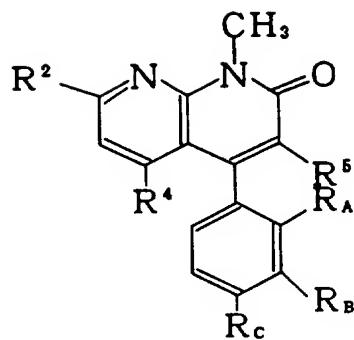


実施例 番号	R^1	R^2	R_b	X
3 1	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	Br	O
3 2	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	Br	O
3 3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	Br	O
3 4		$-\text{CH}_3$	C1	O
3 5		$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	C1	O
3 8	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	H	O
3 9	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	C1	O
4 0	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	O
4 3	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	C1	S
4 4	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	H	S

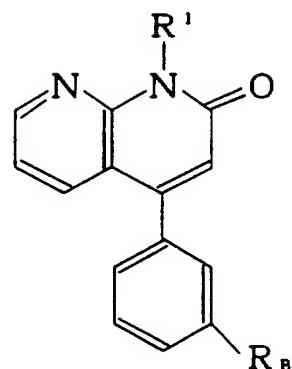


実施例 番号	R^1	R^2	R^4	R^6	塩
4 5	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	H		—
4 6	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	H		0.45 HCl
4 7	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	H		—
4 8	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	H		—
4 9	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$		—
5 0	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$		—

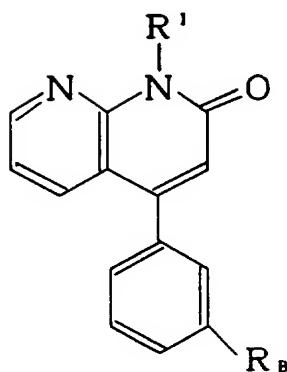
前記した実施例 1 ～ 5 0 と同様の製造法、及び通常の当業者にとって公知であるそれらの変法を用いて、以下の表に示す化合物を得た。

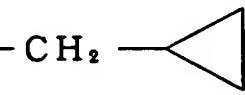
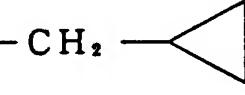


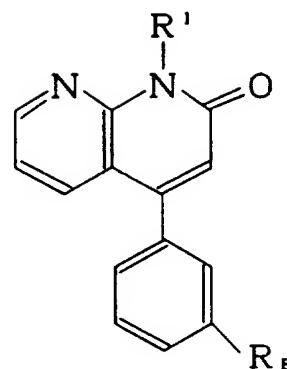
実施例 番号	R ²	R ⁴	R ⁵	R _A	R _B	R _C	融点
5 1	H	H	H	H	H	-CH ₃	135.5 ~ 136.0 °C (iPr ₂ O)
5 2	H	H	H	H	F	H	144 ~ 145 °C (AcOEt - iPr ₂ O)
5 3	H	H	H	Cl	H	H	136 ~ 137 °C (AcOEt - iPr ₂ O)
5 4	H	H	H	H	Cl	Cl	186 ~ 188 °C (AcOEt)
5 5	H	H	-CH ₃	H	-OCH ₃	H	84 ~ 85 °C (iPr ₂ O - hexane)
5 6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		H	H	Cl	76 ~ 77 °C (iPr ₂ O - hexane)
5 7	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	H	61 ~ 62 °C (iPr ₂ O - hexane)
5 8	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH ₃		H	H	H	74 ~ 76 °C (hexane)
5 9	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H	H	82 ~ 83 °C (hexane)
6 0	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₃		H	H	H	92 ~ 93 °C (hexane)

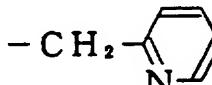
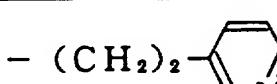


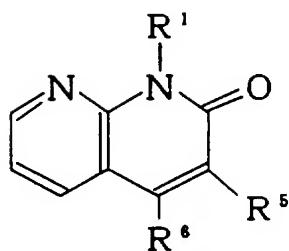
実施例 番号	R ¹	R _B	融点
6 1	- (CH ₂) ₃ - CH ₃	H	96.0 ~ 96.5 °C (iPr ₂ O)
6 2		H	115.5 ~ 116.0 °C (iPr ₂ O)
6 3		H	161 ~ 163 °C (iPr ₂ O)
6 4	- CH ₂	H	154 ~ 155 °C (iPr ₂ O)
6 5	- (CH ₂) ₂	H	143.0 ~ 144.5 °C (iPr ₂ O)
6 6	- (CH ₂) ₃	H	92.0 ~ 92.5 °C (iPr ₂ O)
6 7	- (CH ₂) ₄	H	82.0 ~ 83.0 °C (iPr ₂ O)
6 8	- CH ₂	H	121.0 ~ 122.0 °C (iPr ₂ O)



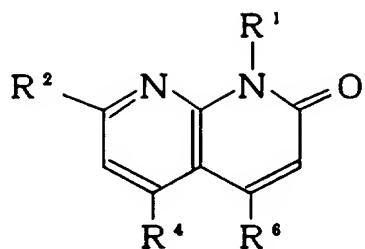
実施例 番号	R ¹	R _B	融点
6 9	-CH ₂ CH=CH ₂	H	107 ~ 108 °C (iPr ₂ O)
7 0	-CH ₂ - 	H	80 ~ 81 °C (iPr ₂ O-hexane)
7 1	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	60 ~ 62 °C (iPr ₂ O-hexane)
7 2	- (CH ₂) ₂ N (CH ₃) ₂	H	95 ~ 98 °C (iPr ₂ O)
7 3	-CH ₂ - 	C 1	112.5 ~ 113 °C (iPr ₂ O-hexane)
7 4	-CH ₂ CH=CH ₂	C 1	106 ~ 106.5 °C (iPr ₂ O)
7 5	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	87 ~ 88 °C (iPr ₂ O)



実施例 番号	R ¹	R _B	融点
7 6	-CH ₂ CO ₂ H	H	215 ~ 218 °C (AcOEt)
7 7	-CH ₂ COCH ₃	H	161 ~ 164 °C (AcOEt-iPr ₂ O)
7 8	-CH ₂ CONH ₂	H	185 ~ 188 °C (dioxane-H ₂ O)
7 9	-CH ₂ - 	C 1	137 ~ 139 °C (AcOEt-iPr ₂ O)
8 0	- (CH ₂) ₂ - 	C 1	146 ~ 147 °C (AcOEt-iPr ₂ O)

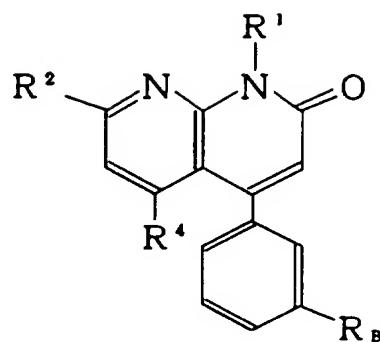


実施例 番号	R¹	R⁵	R⁶	融点
8 1	-CH ₂ CH ₃	H		116 ~ 117 °C (iPr ₂ O)
8 2	-CH ₂ CH ₃	H		137 ~ 139 °C (iPr ₂ O)
8 3	-CH ₂ CH ₃	H		188 ~ 190 °C (AcOEt)
8 4	-CH ₂ -	H		188 ~ 190 °C (AcOEt-iPr ₂ O)
8 5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃		158 ~ 160 °C (iPr ₂ O-hexane)
8 6	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃		137 ~ 139 °C (iPr ₂ O)
8 7	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		118 ~ 119 °C (iPr ₂ O)

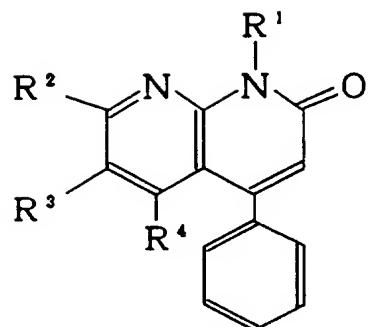


実施例 番号	R¹	R²	R⁴	R⁶	融点
8 8	-CH ₃	-CH ₃			173 ~ 175 °C (AcOEt-iPr ₂ O)
8 9	-CH ₃	H	-CF ₃		186 ~ 186.5 °C (AcOEt-iPr ₂ O)
9 0	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	H		105 ~ 107 °C (iPr ₂ O-hexane)
9 1	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	H		112 ~ 113 °C (iPr ₂ O-hexane)
9 2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H		85 ~ 86 °C (iPr ₂ O-hexane)
9 3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	H		127 ~ 128 °C (iPr ₂ O-hexane)
9 4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H		74 ~ 75 °C (hexane)

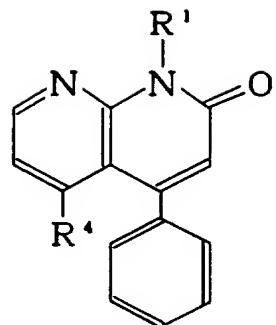
前記した実施例の化合物以外に、以下に本発明の別の化合物を示す。これらの化合物は、上記の製造法及び実施例中に記載した合成経路と方法、及び通常の当業者にとって公知であるそれらの変法を用いて合成することができ、特別の実験を必要とするものではない。



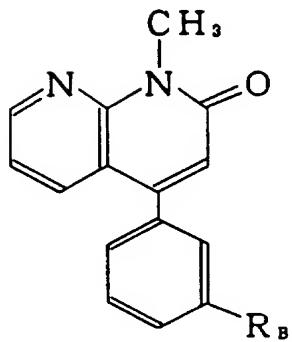
化合物番号	R ¹	R ²	R ⁴	R _b
A-1	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
A-2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A-3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	-CH ₃
A-4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ CH ₃
A-5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	-OCH ₃
A-6	-CH ₃	H	H	-SH
A-7	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	-SCH ₃
A-8	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	H	I
A-9	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	Br
A-10	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	I
A-11	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	I
A-12	-CH ₃	H	H	-NHCH ₃
A-13	-CH ₃	H	H	-N(CH ₃) ₂
A-14	-CH ₃	H	H	-NHCOCH ₃
A-15	-CH ₃	H	H	-COOH
A-16	-CH ₃	H	H	-COOCH ₃
A-17	-CH ₃	H	H	-CONH ₂
A-18	-CH ₃	H	H	-CONHCH ₃
A-19	-CH ₃	H	H	-COCH ₃



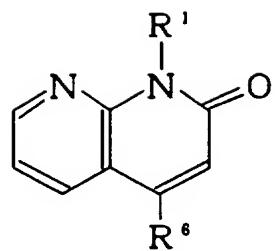
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
A-20	-CH ₃	-OH	H	H
A-21	-CH ₂ CH ₃	-OH	H	H
A-22	-CH ₃	Cl	H	H
A-23	-CH ₂ CH ₃	Cl	H	H
A-24	-CH ₃	-OCH ₃	H	H
A-25	-CH ₃	-NH ₂	H	H
A-26	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	H	H
A-27	-CH ₃	-CH ₃	-NO ₂	-CH ₃
A-28	-CH ₃	-CH ₃	-NHCOCH ₃	-CH ₃
A-29	-CH ₃	-CH ₃	-CN	-CH ₃
A-30	-CH ₃	-CH ₃	-COOH	-CH ₃
A-31	-CH ₃	-CH ₃	-COOCH ₃	-CH ₃
A-32	-CH ₃	-CH ₃	-CHO	-CH ₃
A-33	-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	-CH ₃
A-34	-CH ₃	-CH ₃	-CONHCH ₃	-CH ₃
A-35	-CH ₃	-Cyclohexyl	H	-CH ₃
A-36	-CH ₂ CH ₃	-Cyclohexyl	H	-CH ₃
A-37	-CH ₃	H	H	-NO ₂
A-38	-CH ₂ CH ₃	H	H	-NO ₂



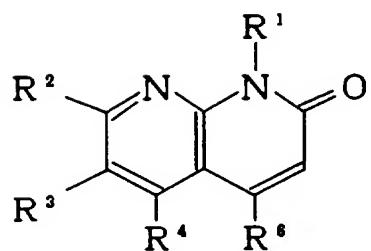
化合物 番 号	R ¹	R ⁴
A-39	-CH ₃	-OH
A-40	-CH ₃	-SH
A-41	-CH ₂ CH ₃	Cl
A-42	-CH ₃	-SH
A-43	-CH ₂ CH ₃	-SCH ₃
A-44	-CH ₃	-NH ₂
A-45	-CH ₃	-NHCH ₃
A-46	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂
A-47	-CH ₃	-NHCOCH ₃
A-48	-CH ₂ CH ₃	-CN
A-49	-CH ₃	-COOH
A-50	-CH ₃	-COOCH ₃
A-51	-CH ₂ CH ₃	-CHO
A-52	-CH ₃	-CONH ₂
A-53	-CH ₃	-CONHCH ₃

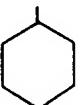
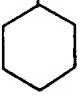
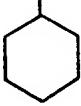
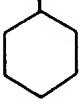
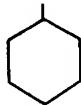
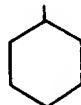


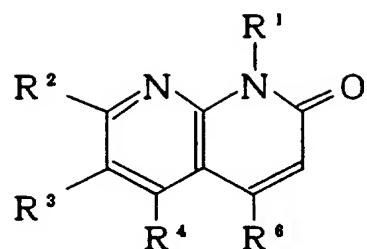
化合物 番 号	R _B
A-54	-NHCH ₃
A-55	-N(CH ₃) ₂
A-56	-NHCOCH ₃
A-57	-COOH
A-58	-COOCH ₃
A-59	-CONH ₂
A-60	-CONHCH ₃
A-61	-CON(CH ₃) ₂
A-62	I
A-63	-COCH ₃
A-64	-CH ₂ CH ₃

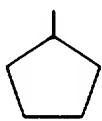
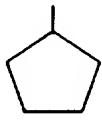
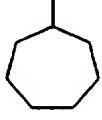
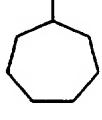


化合物番号	R¹	R⁶	化合物番号	R¹	R⁶
B-1	-CH ₃		B-6	-C ₃ H ₇	
B-2	-CH ₃		B-7	-C ₃ H ₇	
B-3	-CH ₃		B-8	-CH ₃	
B-4	-C ₂ H ₅		B-9	-C ₃ H ₇	
B-5	-C ₃ H ₇				



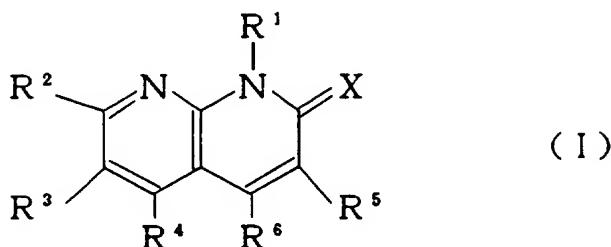
化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶
B-10	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	-CH ₃	
B-11	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	H	-C ₂ H ₅	
B-12	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	
B-13	-C ₂ H ₅		H	-CH ₃	
B-14	-C ₃ H ₇	-CH ₃	H	-CH ₃	
B-15	-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	H	-CH ₃	
B-16	-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	H	-C ₂ H ₅	
B-17	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	



化合物 番 号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶
B-18	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	-CH ₃	
B-19	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	H	-CH ₃	
B-20	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	-CH ₃	
B-21	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	H	-CH ₃	

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示される 1, 8-ナフチリジン誘導体、その塩、その水和物及びその溶媒和物



(式中の記号は以下の意味を有する。

X : 酸素原子又は硫黄原子、

R¹ : A群記載の基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、B群記載の基で置換されていてもよいアリール基、B群記載の基で置換されていてもよいアラルキル基、5乃至6員单環ヘテロアリール基又は5乃至6員单環ヘテロアリール低級アルキル基、

R², R³, R⁴ : 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アリール基又はシクロアルキル基、

R⁵ : 水素原子又は低級アルキル基、

R⁶ : C群記載の基で置換されていてもよいアリール基、C群記載の基で置換されていてもよい5乃至6員单環ヘテロアリール基、シクロアルキル基又はアダマンチル基、

A群 : ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ

基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、カルバモイル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、

B群：低級アルキル基又はA群記載の基、

C群：ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基若しくは低級アルキルカルボニルアミノ基、又はこれらの基で置換されていてもよい低級アルキル基、

(但し、 R^1 、 R^2 及び R^4 がメチル基であり、かつ、 R^3 及び R^5 が水素原子である場合、 R^6 はC群記載の基で置換されたアリール基、C群記載の基で置換されていてもよい5乃至6員单環ヘテロアリール基、シクロアルキル基、アダマンチル基を示す))。

2. R^1 がA群記載の基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、ピリジル基又はピリジル低級アルキル基であり、かつ、

R^2 、 R^3 及び R^4 が同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、トリハロゲノメチル基、フェニル基又はシクロアルキル基であり、かつ、

R^6 がC群記載の基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、チアゾリル基、シクロアルキル基又はアダマンチル基であり、かつ、

C群がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基若しくは低級アルキルカルボニルアミノ基、又はハロゲン原子若しくは水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、

である請求の範囲1記載の1、8-ナフチリジン誘導体又はその塩。

3. R^1 がシアノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基若しくはカルバモイル基より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、ピリジル基又はピリジル低級アルキル基であり、かつ、

R^6 がハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基若しくはトリフルオロメチル基より選択される基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、チアゾリル基、シクロアルキル基又はアダマンチル基であり、かつ、

R^2 、 R^3 及び R^4 が同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基又はフェニル基である請求の範囲 2 記載の 1, 8-ナフチリジン誘導体又はその塩。

4. R^6 がハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基若しくはアミノ基で置換されていてもよいフェニル基である請求の範囲 1 乃至 3 より選択される 1, 8-ナフチリジン誘導体又はその塩。

5. R^6 がシクロアルキル基又はアダマンチル基である請求の範囲 1 乃至 3 より選択される 1, 8-ナフチリジン誘導体又はその塩。

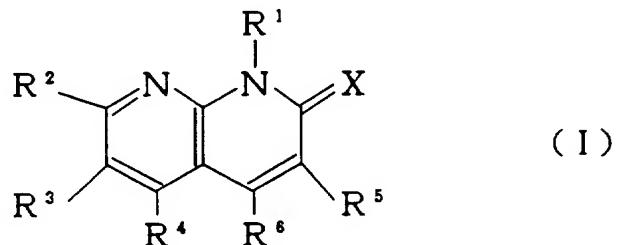
6. R^5 が水素原子である請求の範囲 1 乃至 5 より選択される 1, 8-ナフチリジン誘導体又はその塩。

7. Xが酸素原子である請求の範囲 1 乃至 6 より選択される 1, 8-ナフチリジン誘導体又はその塩。

8. 4-(3-クロロフェニル)-7-エチル-1, 5-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン又はその塩、4-(3-ブロモフェニル)-1-エチル-5, 7-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン又はその塩、4-(3-ブロモフェニル)-1, 7-ジエチル-5-メチル-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン又はその塩、1, 7-ジエチル-5-メチル-4-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン又はその塩若しくは4-シクロヘ

キシリ-1-エチル-1, 8ナフチリジン-2(1H)-オン又はその塩。

9. 下記一般式(I)で示される1, 8-ナフチリジン誘導体、その塩、その水和物及びその溶媒和物からなる医薬組成物



(式中の記号は以下の意味を有する。

X : 酸素原子又は硫黄原子、

R¹ : A群記載の基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、B群記載の基で置換されていてもよいアリール基、B群記載の基で置換されていてもよいアラルキル基、5乃至6員單環ヘテロアリール基又は5乃至6員單環ヘテロアリール低級アルキル基、

R², R³, R⁴ : 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アリール基又はシクロアルキル基、

R⁵ : 水素原子又は低級アルキル基、

R⁶ : C群記載の基で置換されていてもよいアリール基、C群記載の基で置換されていてもよい5乃至6員單環ヘテロアリール基、シクロアルキル基又はアダマンチル基、

A群 : ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキ

シカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、カルバモイル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、

B群：低級アルキル基又はA群記載の基、

C群：ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基若しくは低級アルキルカルボニルアミノ基、又はこれらの基で置換されていてもよい低級アルキル基)。

10. IV型ホスホジエステラーゼ阻害剤である請求の範囲9記載の医薬。

11. アトピー性喘息を含む気管支喘息、慢性気管支炎、肺炎性疾患、成人呼吸窮迫症候群（A R D S）からなる呼吸器疾患の予防又は治療剤であるIV型ホスホジエステラーゼ阻害剤である請求の範囲10記載の医薬。

12. アトピー性皮膚炎、結膜炎、じんま疹、後天性免疫不全症候群（A I D S）、ケロイド形成、鼻炎紅彩網様体炎、歯肉炎、歯周炎、歯槽膿漏、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、消化管潰瘍、食道炎、筋炎、脳炎（重症筋無力症、多発性硬化症、神経炎）、肝炎、瘢痕組織形成、増殖性腎炎を含む腎炎、腹膜炎、胸膜炎、強皮症熱傷からなる炎症性疾患の予防または治療剤であるIV型ホスホジエステラーゼ阻害剤である請求の範囲10記載の医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01700

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D471/04, A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D471/04, A61K31/435

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 63-159382, A (Schering Corp.), July 2, 1988 (02. 07. 88), Claim & EP, 267691, A	1-1.2

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
 - "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 - "E" earlier document but published on or after the international filing date
 - "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 - "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 - "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
November 21, 1995 (21. 11. 95)Date of mailing of the international search report
December 19, 1995 (19. 12. 95)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. CL⁰ C07D471/04, A61K31/435

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. CL⁰ C07D471/04, A61K31/435

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 63-159382, A (シエリング・コーポレーション), 2. 7月. 1988 (02. 07. 88), 特許請求の範囲 & EP, 267691, A	1-12

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
 の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
 に引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
 性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
 がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 11. 95

国際調査報告の発送日

19.12.95

名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

池田正人

407602

電話番号 03-3581-1101 内線

3454